

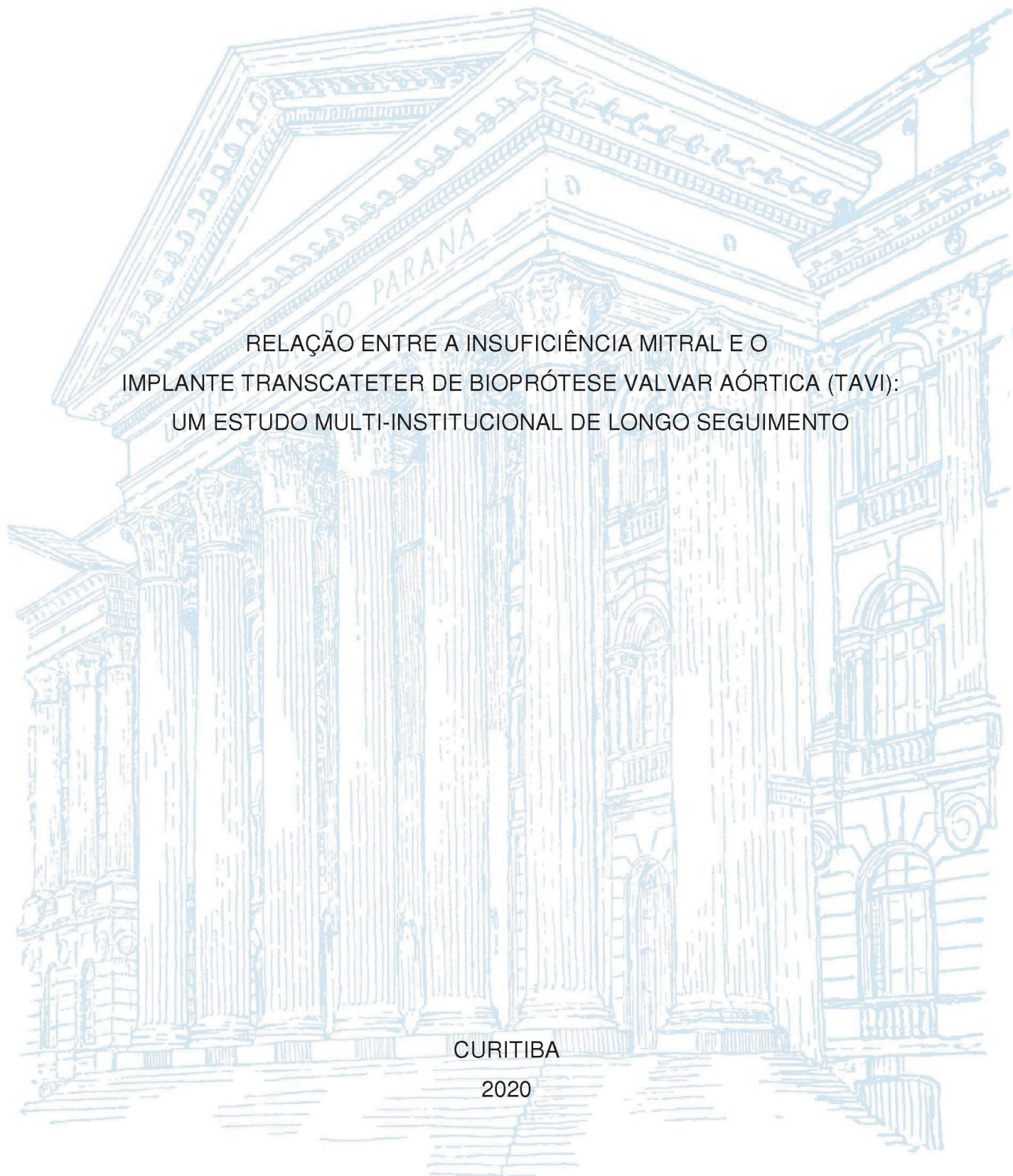
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA DE CERJAT BERNARDES PEREIRA DA CUNHA

RELAÇÃO ENTRE A INSUFICIÊNCIA MITRAL E O
IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA (TAVI):
UM ESTUDO MULTI-INSTITUCIONAL DE LONGO SEGUIMENTO

CURITIBA

2020



LUCIANA DE CERJAT BERNARDES PEREIRA DA CUNHA

RELAÇÃO ENTRE A INSUFICIÊNCIA MITRAL E O
IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA (TAVI):
UM ESTUDO MULTI-INSTITUCIONAL DE LONGO SEGUIMENTO

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Medicina Interna e Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná, como
requisito parcial à obtenção do título de Doutora
em Medicina Interna.

Orientador: Dr. Ênio Eduardo Guérios

CURITIBA

2020

C972 Cunha, Luciana de Cerjat Bernardes Pereira da.

Relação entre a insuficiência mitral e o implante transcater de bioprótese valvar aórtica (TAVI): um estudo multi-institucional de longo seguimento [recurso eletrônico] / Luciana de Cerjat Bernardes Pereira da Cunha. – Curitiba, 2020.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ênio Eduardo Guérios

1. Estenose da valva aórtica. 2. Insuficiência da válvula mitral.
3. Substituição da valva aórtica transcater. I. Guérios, Ênio Eduardo. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
III. Título.

NLM: WG 265

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR

BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO
COSTA JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LUCIANA DE CERJAT BERNARDES PEREIRA DA CUNHA** intitulada: **RELAÇÃO ENTRE A INSUFICIÊNCIA MITRAL E O IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA (TAVI): UM ESTUDO MULTI-INSTITUCIONAL DE LONGO SEGUIMENTO**, sob orientação do Prof. Dr. ÊNIO EDUARDO GUERIOS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Julho de 2020.

Assinatura Eletrônica
31/07/2020 17:24:02.0
ÊNIO EDUARDO GUERIOS
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
04/08/2020 10:27:32.0
ANA CRISTINA CAMARAZANO WERMELINGER
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
30/07/2020 13:48:25.0
DALTON BERTOLIM PRÉCOMA
Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
04/08/2020 10:22:26.0
EMILTON LIMA JUNIOR
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
30/07/2020 22:58:36.0
MAGALY ARRAIS DOS SANTOS
Avaliador Externo (INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Cláudio, pelo incentivo e apoio.

Ao meu orientador, Dr. Ênio Eduardo Guérios, pela oportunidade, confiança e disposição em me acompanhar e ensinar.

À Professora Marcia Olandoski, estatística, pelos ensinamentos excelentes e pela paciência nas discussões do trabalho.

Aos Professores Iara J. de Taborda Messias-Reason e Emilton Lima Jr., Coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da UFPR, pelo apoio indispensável à execução desta pesquisa.

À colega do Programa de Pós Graduação, Amanda Carvalho, pela dedicação e auxílio no preparo das apresentações.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Medicina Interna da UFPR, pelos valiosos aprendizados oferecidos neste curso, que certamente me propiciaram um crescimento científico importante.

RESUMO

Introdução: Insuficiência Mitral (IM) é prevalente em pacientes submetidos ao Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aortica (TAVI, da sigla inglesa Transcatheter Aortic Valve Implantation). Há algumas controvérsias sobre o impacto da IM na sobrevida dos pacientes com TAVI. **Objetivo:** Examinar a relação entre o TAVI e a IM na população de pacientes do Registro Brasileiro de TAVI. **Métodos:** Setecentos e noventa e cinco pacientes do Registro Brasileiro de TAVI foram divididos nos períodos basal, alta e seguimento tardio conforme o seu grau de IM: ausente/leve (IMAL) ou moderada/importante (IMMI). Eles foram subseqüentemente reagrupados de acordo com suas alterações imediatas e tardias na severidade da IM após o TAVI: sem alteração, melhora, ou piora da IM. Foram analisados os preditores e o impacto prognóstico da IM basal, assim como as variações evolutivas dos graus de IM. Significância estatística quando $p < 0,05$. **Resultados:** IMMI basal estava presente em 19,3% dos pacientes e foi um preditor de mortalidade tardia aumentada. Imediatamente após o TAVI, 47,4% dos casos IMMI melhoraram para IMAL, nos casos associados com maior escore STS e com insuficiência aórtica basal de maior grau. No seguimento, 9,2% dos casos de IMAL pioraram para IMMI, enquanto 36,8% dos casos de IMMI melhoraram para IMAL. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida no exame basal e melhora da FEVE no seguimento foram preditores de melhora da IM. Piora progressiva da IM no seguimento foi um preditor independente de maior mortalidade tardia após o TAVI ($p = 0,005$). **Conclusões:** IMMI basal prediz mortalidade tardia após TAVI. FEVE baixa e melhora da FEVE no seguimento predizem melhora da IM após TAVI. Piora progressiva do grau de IM na evolução é um preditor independente de mortalidade tardia, o que é um achado raro na literatura.

Palavras-chave: Insuficiência mitral; TAVI; Estenose aórtica; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Mitral regurgitation (MR) is prevalent in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). There are some controversies about prognostic impact of MR in survival of TAVI patients. **Objective:** To examine the relationship between TAVI and MR in a patient population from the Brazilian TAVI Registry. **Methods:** Seven hundred and ninety-five patients from the Brazilian TAVI Registry were divided at baseline, discharge, and follow-up according to their MR grade: absent/mild (AMMR) or moderate/severe (MSMR). They were subsequently regrouped according to their immediate and late changes in MR severity after TAVI: no change, improved, or worsened MR. Predictors and prognostic impact on baseline as well as changes in MR severity were analyzed. Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results:** Baseline MSMR was present in 19.3% of patients and was a predictor of increased late mortality. Immediately after TAVI, 47.4 % of cases improved to AMMR, predicted by a higher STS score and a higher grade of baseline aortic regurgitation. Upon follow-up, 9.2% of cases of AMMR worsened to MSMR, whereas 36.8% of cases of MSMR improved to AMMR. Lower baseline left ventricle ejection fraction (LVEF) and improvement in LVEF at follow-up were predictors of MR improvement. Progressive worsening of MR upon follow-up was an independent predictor of higher late mortality after TAVI ($p = 0.005$). **Conclusions:** Baseline MSMR predicts late mortality after TAVI. Lower LVEF and improved LVEF at follow-up predict MR improvement after TAVI. Progressive worsening of MR severity at follow-up is an independent predictor of late mortality, that is a rare finding in the literature.

Key words: Mitral regurgitation; TAVI; aortic stenosis; mortality

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais dos pacientes e comparação dos grupos definidos pela Insuficiência Mitral basal.....	54
Tabela 2 -	Comparação dos grupos definidos pelas alterações nos graus de importância da Insuficiência Mitral: basal vs. alta após TAVI (n=697).....	55
Tabela 3 -	Comparação dos grupos definidos pelas alterações nos graus de importância da Insuficiência Mitral: alta pós-TAVI vs seguimento tardio (n=488).	56
Tabela 4 -	Impacto na mortalidade dos grupos definidos pelas alterações nos graus de importância da Insuficiência Mitral: basal-alta e alta-seguimento tardio.....	57

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estenose aórtica congênita e adquirida	1
Figura 2 - Prevalência absoluta da Estenose Aórtica não reumática no Brasil..	4
Figura 3 - Patogênese da Estenose Aórtica	6
Figura 4 - História natural da Estenose Aórtica	8
Figura 5 - Indicações para troca valvar aórtica em pacientes com Estenose Aórtica	13
Figura 6 - Primeiro TAVI em ser humano pelo Dr. Alain Cribier, 2002.....	16
Figura 7 - Escolha de intervenção na Estenose Aórtica calcificada importante sintomática, conforme o risco cirúrgico.....	19
Figura 8 - Próteses de TAVI: A) Edwards Sapien 3; B) Abbot Portico; C) Boston Scientific Acurate; D) Medtronic Evolut R	21
Figura 9 - Mortalidade de pacientes com Estenose Aórtica grave submetidos a tratamento com TAVI ou cirurgia, nos grandes estudos com valvas expansíveis por balão ou autoexpansíveis	24
Figura 10 - Implante do <i>MitraClip</i> (Abbott).....	33
Figura 11 (<i>Fig. 1 do artigo</i>) – Diagrama do fluxo de pacientes.....	59
Figura 12 (<i>Fig. 2 do artigo</i>) – Mudanças no grau de importância da Insuficiência Mitral: períodos basal, alta hospitalar e seguimento	60
Figura 13 (<i>Fig. 3 do artigo</i>) – Curvas de Kaplan – Meier com probabilidades de sobrevida da alta ao seguimento tardio para grupos com melhora, sem alteração ou piora da Insuficiência Mitral após o TAVI (n= 488).....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC -	<i>American College of Cardiology</i>
AHA -	<i>American Heart Association</i>
AMMR -	<i>Absent/Mild Mitral Regurgitation</i>
AVA -	Área Valvar Aórtica
AS -	<i>Aortic Stenosis</i>
CVAo -	Cirurgia da Valva Aórtica
E Ao -	Estenose Aórtica
EuroSCORE -	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FEVE -	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
IM -	Insuficiência Mitral
IMAL -	Insuficiência Mitral Ausente/Leve
IMMI -	Insuficiência Mitral Moderada/Importante
LVEF -	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
mmHg -	milímetros de mercúrio
m/s -	metros/segundo
MR -	<i>Mitral Regurgitation</i>
MSMR -	<i>Moderate/Severe Mitral Regurgitation</i>
NYHA -	<i>New York Heart Association</i>
ORE -	Orifício Regurgitante Efetivo
PVM -	Prolapso Valvar Mitral
STS-PROM -	<i>Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk Of Mortality</i>
TAVI -	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>
TMVR -	<i>Transcatheter Mitral Valve Repair</i>
V _{max} -	Velocidade máxima do fluxo aórtico
vs. -	versus
USA -	<i>United States of Amer</i>

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
SUMÁRIO	11
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1 ESTENOSE AÓRTICA.....	1
1.1.1 Definições.....	2
1.1.2 Notas Históricas.....	2
1.1.3 EPIDEMIOLOGIA	3
1.1.4 PATOGÊNESE	5
1.1.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	7
1.1.6 ESTÁGIOS DA ESTENOSE AÓRTICA	10
1.1.7 CONDUTA TERAPÊUTICA	11
1.2 IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA ..	15
1.2.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES	17
1.2.2 ESCOLHA DA INTERVENÇÃO	18
1.2.3 ESCOLHA DA PRÓTESE PARA TAVI	21
1.2.4 RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS COM TAVI.....	23
1.3 INSUFICIÊNCIA MITRAL.....	27
1.3.1 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO	27
1.3.2 EVOLUÇÃO E ESTÁGIOS DA IM CRÔNICA	28
1.3.3 MANEJO DA INSUFICIÊNCIA MITRAL CRÔNICA.....	30
1.3.4 REPARO TRANSCATETER DA VALVA MITRAL.....	32
1.3.5 INSUFICIÊNCIA MITRAL NOS PACIENTES COM TAVI.....	35
1.3.6 PERSPECTIVAS	37
2 OBJETIVOS.....	38
3 MÉTODOS.....	38
4 RESULTADOS	38
5 DISCUSSÃO.....	38
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62

7. CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS	65
ANEXO 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein - SP.....	74
ANEXO 2: Carta de aceitação do manuscrito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	76
ANEXO 3 – Lista dos centros participantes do Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese por Cateter	77

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 ESTENOSE AÓRTICA

A estenose valvar aórtica (EAo) é a causa mais comum de obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, tanto em crianças como em adultos. Causas menos comuns são doenças supravalvares ou subvalvares (membranosa ou hipertrófica obstrutiva). A EAo valvar no adulto tem três causas principais: valva congenitamente anormal (bicúspide, ou mais raro unicúspide) com calcificação superposta, calcificação de valva tricúspide previamente normal e doença reumática (OTTO & BONOW, 2015) (Figura 1). Outras causas pouco freqüentes envolvem a EAo conseqüente à aterosclerose importante da aorta e valva aórtica determinada por hipercolesterolemia familiar, envolvimento reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e doenças metabólicas (doença de Fabry, ocronose com alcaptonúria, doença de Paget) (OTTO & BONOW, 2015).

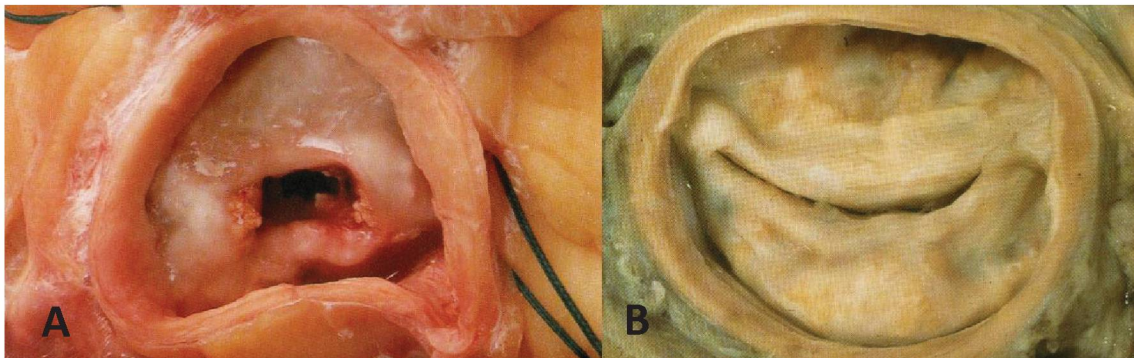


Figura 1A: ESTENOSE AÓRTICA CONGÊNITA. A) VALVA AÓRTICA UNICÚSPIDE; B) VALVA AÓRTICA BICÚSPIDE

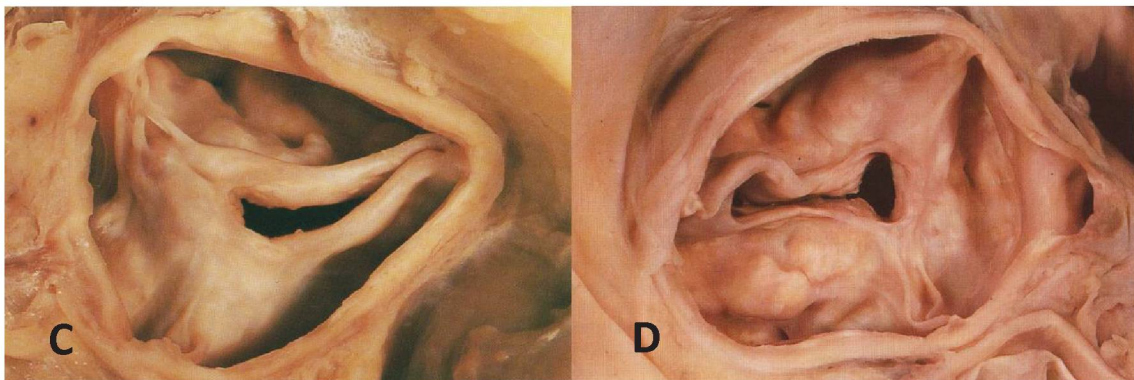


Figura 1B: ESTENOSE AÓRTICA ADQUIRIDA. C) CARDIOPATIA REUMÁTICA; D) VALVA TRICÚSPIDE CALCIFICADA. (HURST JW et al, 1990)

1.1.1 Definições

Denomina-se **Esclerose** Valvar Aórtica quando a valva aórtica é espessada e calcificada **sem** obstrução significativa ao fluxo ejetado do ventrículo esquerdo; ao ecocardiograma se observa velocidade máxima (V_{\max}) do jato aórtico < 2 m/s, implicando em baixos gradientes transvalvares (CARABELLO & PAULUS, 2009). No coração saudável, apenas metade da área valvar é utilizada para a passagem do fluxo sanguíneo, motivo pelo qual há longo período de evolução da doença antes do aparecimento de sintomas (AMATO MCM, 2001). Nos indivíduos com valvas aórticas normais, a área efetiva de abertura valvar é igual à área da via de saída do VE, aproximadamente 3 a 4 cm² nos adultos; com o desenvolvimento de espessamento e calcificação das cúspides, a velocidade de fluxo permanece estável e há mínimo gradiente valvar até que a área do orifício atinja menos que a metade do normal (CARABELLO & PAULUS, 2009).

A EAO apresenta caráter progressivo, sendo caracterizada como **leve** quando o ecocardiograma apresenta V_{\max} entre 2,0 e 2,9 m/s ou gradiente transvalvar médio < 20 mmHg, e **moderada** com V_{\max} entre 3,0 e 3,9 m/s ou gradiente médio entre 20 e 39 mmHg. É definida como **importante** quando tem ao ecocardiograma a $V_{\max} \geq 4$ m/s, tipicamente com área valvar aórtica (AVA) ≤ 1 cm² (ou AVA indexada $\leq 0,6$ cm²/m²) e gradiente transvalvar médio ≥ 40 mmHg. É denominada EAO **muito importante** quando V_{\max} é ≥ 5 m/s ou o gradiente transvalvar médio é ≥ 60 mmHg (NISHIMURA et al., 2017; TARASOUTCHI et al., 2017).

1.1.2 Notas Históricas

A preocupação com os problemas do coração são antigas. Em 1902 Sir Thomas Lauder Arunton abriu pela primeira vez a valva aórtica do cadáver de um animal e a descreveu como estenosada. Alexis Carrel nesta época trabalhava com anastomose e transplante de vasos sanguíneos, recebendo o Prêmio Nobel de Medicina em 1912. Eugenie Doyen, em 1913, operou a primeira valva pulmonar estenosada em paciente com 20 anos de idade, que faleceu logo após. Um ano depois, Theodore Tuffur dilatou com o dedo uma valva aórtica estenosada e teve êxito. Várias operações passaram a ser feitas também na

valva mitral. Na evolução dos conhecimentos, em 1929 foi feito o primeiro cateterismo cardíaco por Werner Forssmann, na Alemanha, em seu próprio coração. Charles Bailey, em 1946, teve o mérito de ser o primeiro a comprovar o êxito da cirurgia cardíaca, operando uma valva mitral estenosada. Na década de 50, Bailey fez, a convite do Prof. Zerbini, como demonstração, uma operação de estenose mitral no Hospital das Clínicas da USP, em São Paulo. Paralelamente, Horace Smithy, na Carolina do Norte, tentava tratar as valvopatias aórticas, mas por ironia do destino, faleceu de estenose aórtica aos 34 anos. Bailey realizou também a dilatação da valva aórtica, mas seus resultados não foram tão satisfatórios pela quantidade de complicações apresentadas. Vários passaram a pesquisar na busca de próteses valvares cardíacas. Em 1953 Charles Hufnagel, em Washington DC, e J. Moore Campbell, em Oklahoma, desenvolveram substitutivos artificiais, com vários experimentos em animais, e, na seqüência, Hufnagel implantou sua prótese em paciente com insuficiência aórtica grave. Walton Lillehei realizou a primeira comissurotomia mitral a céu aberto com êxito, e em 1956 procedeu à primeira anuloplastia para insuficiência mitral (AMATO, 1998). Na seqüência, o desenvolvimento acelerado da tecnologia levou a grandes avanços no tratamento das doenças valvares, aprimorando os cuidados por novas técnicas cirúrgicas e a participação crescente de dispositivos associados à cardiologia intervencionista.

1.1.3 EPIDEMIOLOGIA

A freqüência relativa das causas de EAo varia geograficamente. Mundialmente, a Cardiopatia Reumática é a etiologia mais comum, sendo que nestes pacientes a doença valvar aórtica é habitualmente acompanhada pela doença mitral. Tal se aplica pela alta prevalência da Febre Reumática nos países em desenvolvimento, inclusive no Brasil (BARBOSA et al., 2009). Em 2007, mais que 30% das cirurgias cardíacas realizadas no Brasil foram em pacientes com Cardiopatia Reumática (BARBOSA et al., 2009). Na Europa e América do Norte, a doença valvar aórtica é primariamente devida à calcificação de uma valva tricúspide nativa ou bicúspide (OTTO & BONOW, 2015). Com o aumento da expectativa de vida da população, tornam-se mais comuns as doenças próprias da faixa etária dos idosos, dentre as quais a EAo, cuja prevalência em idosos

com mais de 75 anos tem sido estimada em 3 a 5% no Brasil (QUEIROGA-LOPES et al., 2020).

Dados do *Global Burden of Disease 2017* mostram que entre 1990 e 2017, no Brasil, houve um aumento significativo da estenose aórtica não reumática. Em 1990 havia uma prevalência de 53,5 casos por 100.000 habitantes, passando a 64,4 por 100.000 habitantes em 2017 (aumento de 18,5% para homens e 24,2% para mulheres). O aumento da taxa absoluta de prevalência desta valvopatia foi mais significativo, superando 114% (QUEIROGA-LOPES et al., 2020) (Figura 2)

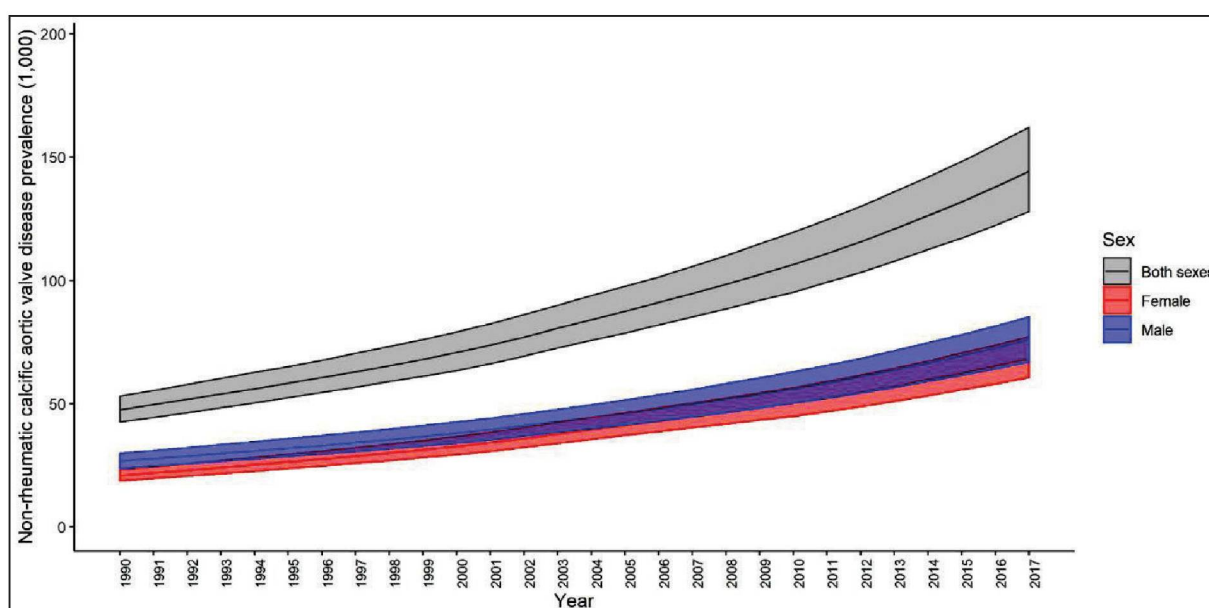


Figura 2 PREVALÊNCIA ABSOLUTA DA ESTENOSE AÓRTICA NÃO REUMÁTICA NO BRASIL DE 1990 A 2017 (QUEIROGA-LOPES et al, 2020).

A prevalência da EAo aumenta com a idade. Em estudo realizado em Tromsø, Noruega, com 3273 participantes, havia 164 indivíduos com EAo. A prevalência de EAo era 0,2% com idade entre 50 e 59 anos, 1,3% entre 60-69 anos, 3,9% entre 70-79 anos e 9,8% com idades entre 80 e 89 anos (EVEBORN et al., 2013). A prevalência da esclerose valvar aórtica também aumenta com a idade: no estudo KORA/MONICA, desenvolvido na Alemanha, entre 935 adultos, havia 7% de esclerose valvar entre 35 e 44 anos, com progressão ao aumentar a idade, atingindo 64% naqueles com idade entre 75 e 84 anos (STRITZKE et al., 2009). Estima-se que a esclerose da valva aórtica ocorre em torno de um quarto dos indivíduos com ≥ 65 anos de idade (FREEMAN & OTTO, 2005).

A anatomia valvar aórtica também influencia a idade em que haverá maior manifestação clínica e conseqüente indicação cirúrgica. Os achados anátomo-patológicos das valvas aórticas excisadas em 932 cirurgias de troca valvar, excluídos os pacientes com envolvimento mitral para afastar doença reumática e aqueles com valvotomias prévias, demonstraram que a maioria dos pacientes operados abaixo de 70 anos tinham valvas bicúspides, enquanto a maioria com mais de 70 anos tinham valvas tricúspides degeneradas. Interessante salientar que neste levantamento das valvas operadas em 11 anos no Baylor University Medical Center, Dallas – Texas, todas examinadas pelo mesmo patologista cardiovascular, envolvendo 932 pacientes com idades de 26 a 91 anos, 5% tinham valvas unicúspides, 49% bicúspides, 45% tricúspides e 1% indeterminadas. Portanto, na amostra global houve predomínio de doença valvar congênita apesar da faixa etária avançada. A média da idade dos pacientes com valvas unicúspides foi 51 ± 14 anos, das bicúspides foi 67 ± 11 anos e das tricúspides foi 74 ± 8 anos de idade (ROBERTS & KO, 2005).

1.1.4 PATOGÊNESE

A patogênese da EAo é diferente se a etiologia é reumática ou calcificada. A população que vamos abordar em nosso estudo envolve pacientes predominantemente octagenários, portanto discutiremos apenas os aspectos patogênicos da doença calcificada.

A patogênese da doença valvar aórtica calcificada apresenta semelhanças com a aterosclerose, envolvendo acúmulo lipídico, inflamação e calcificação. A calcificação predomina nos estágios mais avançados da EAo, dirigindo o enrijecimento e o estreitamento da valva (THADEN JJ et al., 2014).

É útil apreciar a patogenia com duas fases distintas: a fase inicial, associada com a esclerose aórtica, e a fase de propagação, mais tardia, relacionada principalmente com a calcificação.

A fase inicial do processo é caracterizada por diversos achados que se confundem com características patológicas da aterosclerose: (1) Áreas focais de acúmulo de apolipoproteínas B, (a) e E, consistente com acúmulo de LDL e lipoproteína (a), com evidência de oxidação lipoproteica. (2) Inflamação

evidenciada na histologia por infiltração de macrófagos e linfócitos T, mediadores inflamatórios como interleucina-1-beta e fator de crescimento beta-1, e aumento da captação de fluorodeoxiglicose no PET-CT. (3) Produção local de proteínas que promovem calcificação tecidual, sugerindo que a calcificação valvar é um processo regulado ativamente e não um processo degenerativo desregulado. (4) Aumento da produção e atividade da enzima conversora da angiotensina. (5) Regulação acentuada de moléculas de adesão e alterações na atividade da metaloproteinase da matriz (FREEMAN & OTTO, 2005) (Fig 3).

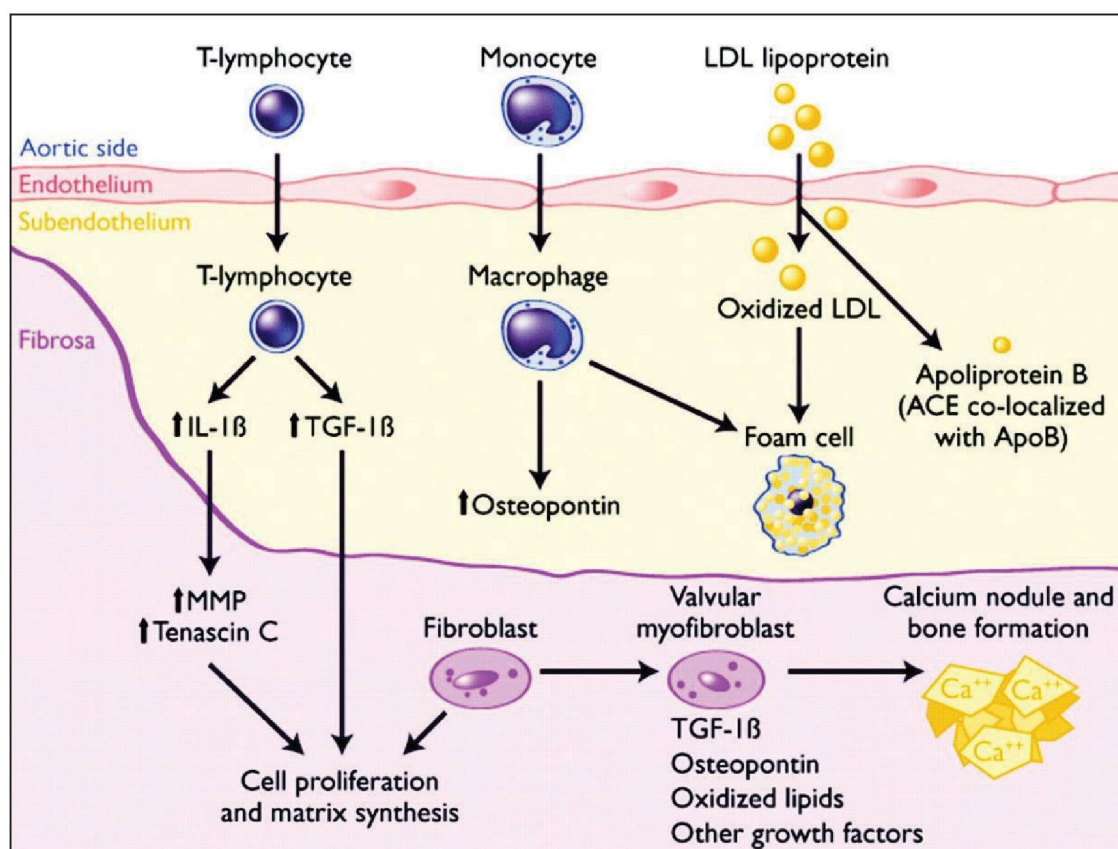


Figura 3: PATOGÊNESE DA ESTENOSE AÓRTICA CALCIFICADA (FREEMAN & OTTO, 2005)

Nas fases evolutivas mais tardias passam a preponderar modificações causadas pela calcificação. O acúmulo de calcificação se relaciona com a ação de células *osteoblast-like* e uma gama de mediadores pró calcificação, habitualmente associados com a formação de ossos esqueléticos (MOHLER ER et al, 2001). Estudos com PET-CT em pacientes com doença valvar aórtica calcificada mostraram indicativos de inflamação na fase inicial da doença e, nos casos mais avançados, atividade de calcificação como processo dominante (DWECK MR et al., 2012).

O estresse mecânico causando dano endotelial na valva é interpretado como o evento precipitante do desenvolvimento da esclerose aórtica, levando a infiltração de células inflamatórias e depósito lipídico, semelhante ao que se vê no início da aterosclerose (STEWART BF et al., 1997).

A doença valvar aórtica calcificada se associa com muitos dos fatores de risco tradicionais para a aterosclerose, ratificando as semelhanças patológicas entre as fases iniciais destas doenças. Estudos da EAo com métodos de imagem (ecocardiografia, tomografia computadorizada) revelam correlação da doença valvar com idade, sexo masculino, hipertensão, LDL colesterol, lipoproteína (a), fumo, diabetes, obesidade e síndrome metabólica (STEWART BF et al., 1997; FOX CS et al., 2006; KATZ R et al., 2009; OWENS DS et al., 2010).

Fatores genéticos contribuem para o risco de desenvolver EAo calcificada. A contribuição genética foi sugerida por diversos estudos, destacando-se o estudo CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology), com 6942 participantes, que identificou um polimorfismo de nucleotídeo associado com calcificação da valva aórtica (THANASSOULIS G et al., 2013). Este mesmo polimorfismo foi confirmado em 3 coortes adicionais, e foi também associado com níveis de lipoproteína (a) e com o desenvolvimento de EAo (SMITH JG et al., 2014).

1.1.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Os sintomas cardinais da EAo são dispnéia aos esforços, angina e síncope (ou pré-síncope, tontura no exercício). Os sintomas são comuns, mas em fases avançadas da doença. Os pacientes com EAo leve e moderada em geral são assintomáticos, o que pode ocorrer mesmo nos portadores de EAo importante (NISHIMURA et al., 2017; TARASOUTCHI et al., 2017). Nos pacientes seguidos prospectivamente as queixas mais comuns são diminuição da tolerância ao exercício e dispnéia aos esforços. A síncope ocorre em torno de 10% dos pacientes com EAo importante sintomática. A angina é mais comum, descrita em até dois terços da doença sintomática, mas 50% destes têm doença coronariana associada. A ocorrência de fibrilação atrial, comum nos idosos com EAo e hipertrofia do VE, pode antecipar as manifestações clínicas. Embora os sintomas sejam tardios, muitos, talvez a maioria, dos pacientes com EAo

desenvolvem sintomas antes de ocorrer disfunção sistólica do VE, por apresentarem hipertrofia VE, disfunção diastólica e aumento da pressão diastólica final do VE (CARABELLO & PAULUS, 2009) (Figura 4).

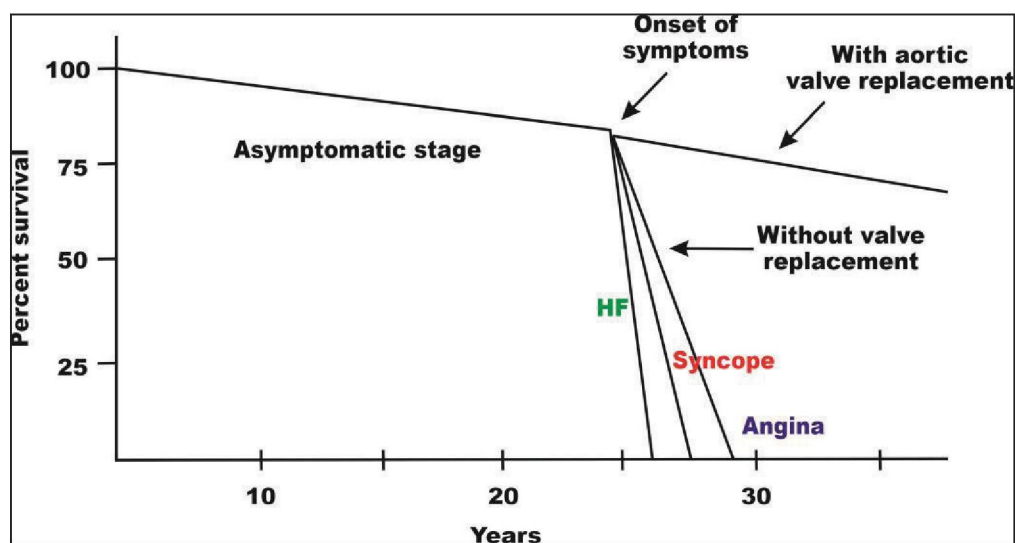


Figura 4: HISTÓRIA NATURAL DA ESTENOSE AÓRTICA (modificado de BRAUNWALD E, 2018)

O exame físico, apesar de atualmente ser muitas vezes ignorado, presta importante contribuição para o diagnóstico e acompanhamento da EAo. As características semiológicas da EAo importante incluem: pulso *parvus et tardus*, sopro sistólico ejetivo com pico telessistólico, hipofonese de primeira e segunda bulhas, presença de quarta bulha, fenômeno de *Gallavardin* e desdobramento paradoxal da segunda bulha (TARASOUTCHI et al., 2017).

A EAo é usualmente diagnosticada pelos achados do exame físico ou em ecocardiograma realizado por outra indicação. O ecocardiograma é o teste primário para o diagnóstico e seguimento da EAo. O exame ecocardiográfico permite a avaliação da anatomia, estrutura e hemodinâmica da valva aórtica, as repercussões hemodinâmicas da obstrução valvar (dimensões, hipertrofia e função do VE, hipertensão arterial pulmonar), a presença concomitante de insuficiência aórtica ou outra doença valvar, além de estudar a aorta ascendente frequentemente dilatada nos casos de valva aórtica bicúspide. Ocasionalmente são realizados o ecocardiograma sob estresse e a técnica transesofágica. Eletrocardiograma e radiografia de tórax não são essenciais, mas em geral participam do estudo inicial dos pacientes. O cateterismo cardíaco raramente é indicado para obter medidas hemodinâmicas na avaliação da severidade da

EAO, mas é útil para definir a presença de coronariopatia associada. Outras técnicas de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética cardiovascular e PET-CT) podem também contribuir em casos selecionados (OTTO & BONOW, 2015; KANWAR et al., 2018). O comportamento no Teste Ergométrico, avaliando pressão arterial, ECG e capacidade cardio-respiratória, pode também auxiliar no acompanhamento dos pacientes assintomáticos portadores de EAO (AMATO, 2001).

A progressão dos sintomas é variável: alguns pacientes não desenvolvem sintomas até que haja uma obstrução valvar crítica, enquanto outros ficam sintomáticos com estenoses menos importantes, particularmente se há insuficiência aórtica associada. Estudo de Otto e colaboradores com 123 pacientes com EAO moderada/importante e assintomáticos, foram acompanhados por 2,5 anos em média; a sobrevida sem morte ou cirurgia valvar aórtica em um, três e cinco anos foram respectivamente 93, 62 e 26%. Neste estudo a análise multivariada indicou como preditores de eventos a V_{\max} basal, a taxa de variação evolutiva da V_{\max} e o estado funcional dos pacientes (OTTO et al., 1997). Outra investigação, processada em Viena, incluindo pacientes mais graves, com EAO muito importante ($V_{\max} \geq 5$ m/s), observou evolução livre de eventos (morte ou cirurgia de troca valvar) em 64, 36, 25, 12 e 3% em um, dois, três, quatro e seis anos, respectivamente; a V_{\max} foi um preditor independente de sobrevida livre de eventos (ROSENHEK et al., 2010).¹³ Pellikka *et al.*, na Mayo Clinic, estudaram retrospectivamente 622 pacientes assintomáticos com EAO importante ($V_{\max} \geq 4$ m/s) e observaram taxas de sobrevida sem eventos (morte ou cirurgia) de 87, 67 e 33% após um, dois e cinco anos, respectivamente. Também nesta investigação a V_{\max} mais elevada foi associada com aumento da taxa de eventos (PELLIKKA et al, 2005).

Além do repetido achado da V_{\max} como indicador prognóstico, outros dados podem ser importantes como fatores de risco para a progressão da EAO: Área valvar aórtica, grau de calcificação valvar, idade avançada, sexo masculino, causa da EAO (progressão mais rápida em valva unicúspide, depois valva bicúspide e mais tardia na valva tricúspide, ROBERTS & KO, 2005), hipercolesterolemia, insuficiência renal, hipercalcemia, fumo, sedentarismo,

diabetes, obesidade e síndrome metabólica (OTTO et al., 1997; ROSENHEK et al., 2010; PELLIKKA et al., 2005).

Após longo período assintomático, quando se instalam sintomas os pacientes com EAo passam a ter um prognóstico pobre. A mortalidade aumenta dramaticamente nos pacientes sintomáticos, como já demonstrado desde os estudos iniciais que analisaram a história natural da EAo (ROSS & BRAUNWALD, 1968; CHIZNER et al., 1980). Uma revisão de estudos realizados de 1913 a 1970 observou em pacientes sintomáticos com EAo uma sobrevida de 0,5 – 2,8 anos após início de insuficiência cardíaca, 0,8 – 3,8 anos após síncope e 2,0 - 4,7 anos após apresentar angina (TURINA J et al., 1987). No estudo PARTNER, 179 pacientes com EAo e insuficiência cardíaca ficaram com tratamento padrão; a maioria fez valvoplastia aórtica com cateter-balão, mas mesmo assim a mortalidade foi 51% no primeiro ano (LEON MB et al., 2010).

1.1.6 ESTÁGIOS DA ESTENOSE AÓRTICA

Em decorrência da apresentação evolutiva da EAo, com progressivas mudanças estruturais, hemodinâmicas e clínicas, em 2014 as associações americanas AHA/ACC apresentaram, em sua diretriz de manejo das valvopatias, os estágios da EAo (NISHIMURA RA et al., 2014).

Estágio A inclui pacientes assintomáticos com $V_{\max} < 2$ m/s que estão em risco de virem a ter EAo, como portadores de valva aórtica bicúspide (ou outra anomalia congênita) ou esclerose valvar.

Estágio B é definido como EAo progressiva, com cúspides pouco calcificadas, mobilidade pouco reduzida, indicando uma EAo leve ou moderada. São pacientes assintomáticos com um sopro aórtico. EAo leve identificada ao ecocardiograma com V_{\max} entre 2,0 e 2,9 m/s e gradiente transvalvar aórtico médio < 20 mmHg. EAo moderada identificada por V_{\max} entre 3,0 e 3,9 m/s e gradiente médio entre 20 e 39 mmHg.

Estágio C caracterizado como EAo importante na ausência de sintomas. A valva aórtica tem calcificação e espessamento acentuados, mobilidade reduzida, $V_{\max} \geq 4$ m/s, gradiente transvalvar médio ≥ 40 mmHg, área valvar

aórtica em geral $\leq 1,0 \text{ cm}^2$. Subdivide-se em estágio **C1**, quando a Fração de Ejeção do VE (FEVE) é normal, e **C2**, quando a FEVE é $< 50\%$.

Estágio D inclui pacientes sintomáticos com EAo importante, e também tem subdivisões. No **estágio D1** os pacientes são sintomáticos e seu ecocardiograma tem características iguais ao estágio C. No **estágio D2** os pacientes têm EAo importante e sintomática, mas o padrão *low flow, low gradient* com FEVE reduzida ($< 50\%$); apresentam $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$ mas $V_{\max} < 4 \text{ m/s}$ e gradiente médio $< 40 \text{ mmHg}$ no exame em repouso. Após pequena dose de dobutamina observa-se elevação da $V_{\max} \geq 4 \text{ m/s}$, mantendo-se a $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$. No **estágio D3** os pacientes têm EAo importante, sintomática, mas baixo gradiente transvalvar aórtico com FEVE normal (também conhecida como EAo importante, paradoxal, com baixo gradiente). $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ com $V_{\max} < 4 \text{ m/s}$ e gradiente médio $< 40 \text{ mmHg}$. Há uma pequena cavidade VE, com baixo volume de ejeção (índice de volume de ejeção $< 35 \text{ ml/m}^2$).

1.1.7 CONDUTA TERAPÊUTICA

A troca valvar aórtica é o pilar do tratamento da EAo sintomática, oferecendo melhora substancial nos sintomas e na expectativa de vida. O tratamento clínico para estes pacientes propicia pouca contribuição para prolongar a vida e aliviar sintomas. Todavia, o tratamento médico é útil e necessário para pacientes que não são candidatos à cirurgia, por terem comorbidades (neoplasias, infecções) ou por terem se recusado à intervenção cirúrgica. Ainda, podem ocorrer situações de risco muito alto para a cirurgia e situações anatômicas que impeçam o TAVI (CARABELLO & PAULUS, 2009).

Nos pacientes criticamente doentes com EAo importante, as tentativas de estabilizar clinicamente devem ser feitas com cautela. Estes pacientes requerem pronta intervenção na valva aórtica, seja por cirurgia ou por TAVI. Em pacientes selecionados, a dilatação da valva aórtica com cateter-balão é uma opção de melhora hemodinâmica para curto prazo (STEINER JM et al, 2017).

Os objetivos do tratamento médico são corrigir condições cardiovasculares concomitantes, tratar doenças que possam exacerbar os efeitos da obstrução valvar, manter condições hemodinâmicas ideais e minimizar

os sintomas. Indica-se o tratamento de eventual doença coronariana associada, correção dos fatores de risco para aterosclerose, controle da fibrilação atrial, recomendar atividade física leve, dispensar a profilaxia de endocardite infecciosa (exceto se já apresentou endocardite). Os tratamentos da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca envolvem alterações hemodinâmicas, devendo-se usar com cautela os diuréticos, betabloqueadores e vasodilatadores (VAN GELDORP MW et al., 2009; SHAH SP et al., 2014).

A substituição cirúrgica da valva aórtica e o TAVI são os únicos tratamentos efetivos para a EAo importante. As recomendações de indicação cirúrgica são baseadas em comparações da história natural dos pacientes com EAo com a evolução daqueles submetidos a troca valvar, enquanto as recomendações do TAVI têm se norteado em dados de estudos randomizados (FREEMAN RV & OTTO CM, 2005; LEON MB et al., 2010).

Os principais tópicos abordados para definir se um paciente com EAo tem indicação para troca valvar são: (1) Identificação dos sintomas do paciente; (2) Definição da severidade da EAo, em geral pelo ecocardiograma; (3) Avaliação da FEVE, em geral pelo ecocardiograma, sendo indicativa de disfunção sistólica do VE quando $< 50\%$; (4) Determinação se outra cirurgia cardíaca é indicada (cirurgia de revascularização miocárdica, outra cirurgia valvar ou cirurgia da aorta torácica) (NISHIMURA RA et al., 2014; TARASOUTCHI F et al., 2017; IUNG B et al., 2005; PEREIRA JJ et al., 2005) (Figura 5).

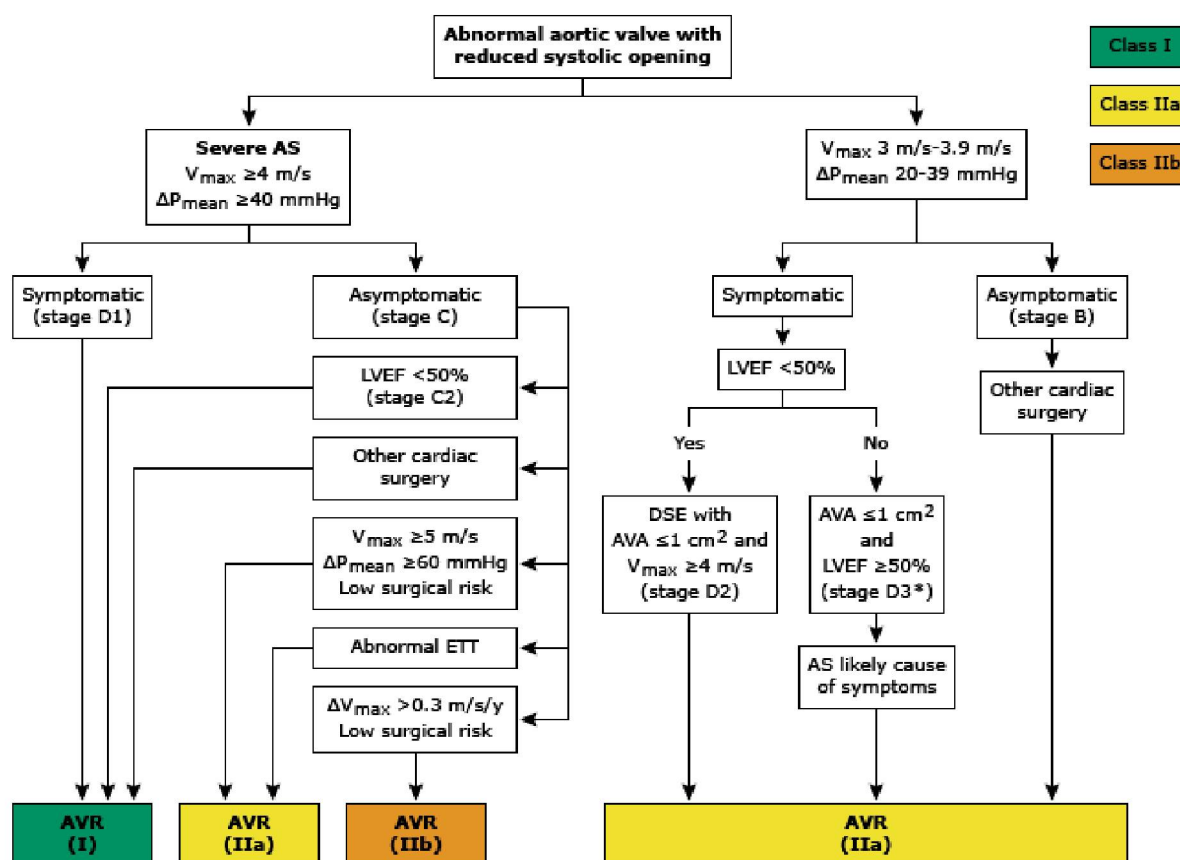


Figura 5: INDICAÇÕES PARA TROCA VALVAR AÓRTICA EM PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA (NISHIMURA et al, 2014)

Conforme as diretrizes brasileira e americana sobre as Valvopatias, são recomendações para troca valvar aórtica para pacientes com EAo importante (definida como $V_{\max} \geq 4$ m/s ou gradiente transvalvar médio ≥ 40 mmHg): pacientes com sintomas na anamnese ou em teste ergométrico; pacientes assintomáticos com FEVE $\leq 50\%$; pacientes com indicação de outra cirurgia cardíaca; pacientes assintomáticos com EAo muito importante ($V_{\max} \geq 5$ m/s) e baixo risco cirúrgico; pacientes assintomáticos com tolerância desproporcional ao exercício realizado ou queda da pressão arterial no teste ergométrico (NISHIMURA RA et al, 2014; TARASOUTCHI F et al., 2017; KANWAR A et al., 2018; THADEN JJ et al., 2014).

Recentemente, na Coréia do Sul, foram descritos melhores resultados da troca valvar aórtica precoce em pacientes assintomáticos com EAo muito importante ($AVA \leq 0,75$ cm² e gradiente transvalvar ≥ 50 mmHg) em comparação com grupo sob tratamento conservador (KANG DH et al., 2020).

Quando existe uma indicação para substituição valvar para EAo, a escolha da intervenção (cirúrgica ou TAVI) é baseada em várias considerações, incluindo os riscos e benefícios estimados e as comorbidades presentes.

O primeiro passo para definição da conduta terapêutica para o paciente sintomático com EAo importante é promover uma discussão da equipe cardiológica multidisciplinar (*Heart Valve Team*) incluindo cardiologista clínico, cardiologista intervencionista, cirurgião cardíaco, e se possível, especialista em imagem cardiovascular e anesthesiologista (NISHIMURA RA et al., 2014). Avalia-se a expectativa de vida prevista com cirurgia ou TAVI, e se a qualidade de vida do paciente poderá melhorar com estas intervenções. Se há expectativa de vida maior que um ano após a intervenção e há boas perspectivas de melhora da qualidade de vida com o procedimento, estima-se o risco da mortalidade no procedimento com escores pré estabelecidos: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality: STS-PROM, e, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation: EuroSCORE) (SHROYER et al., 2003; NASHEF AS et al., 1999). Apesar da contribuição prestada pelos escores de avaliação do risco operatório, alguns aspectos podem não fazer parte desta sistemática, e boa avaliação clínica global é fundamental na seleção de pacientes. A decisão da conduta terapêutica na EAo importante, notadamente nos idosos, deve ser feita de forma individualizada, levando-se em conta não somente as expectativas e desejos do paciente, mas também as condições clínicas gerais e aspectos anatômicos que possam influenciar de forma significativa a morbimortalidade do procedimento. O “índice de fragilidade” individual, presença de doenças malignas ou estados mórbidos significativos associados, são importantes para evitar que a intervenção ocorra em situações com benefício estimado mínimo ou inexistente (TARASOUTCHI F et al., 2011; AFILALO J et al., 2014).

As recomendações para o tratamento cirúrgico da EAo baseiam-se na consideração dos riscos relativos da cirurgia. A mortalidade operatória varia amplamente dependendo do quadro clínico do paciente, suas comorbidades e das aptidões do centro cirúrgico envolvido. A inserção de uma prótese valvar se associa com uma morbidade apreciável. Entre as complicações das próteses valvares estão a disfunção da prótese, refluxo paravalvar, formação de trombo, tromboembolismo, endocardite e os problemas associados à anticoagulação. A

incidência de complicações depende do tipo de prótese e de variáveis clínicas, mas ocorrem em uma frequência aproximada de 3% ao ano, e a morte associada diretamente à prótese ocorre em torno de 1% ao ano (PIBAROT P et al., 2009; BAUMGARTNER H et al., 2017)

Na Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 (TARASOUTCHI F et al., 2011) eram indicações **Classe I** para o **tratamento cirúrgico da EAo**: Pacientes com EAo importante sintomáticos, pacientes com EAo importante que serão submetidos a outra cirurgia cardíaca e EAo importante com FEVE < 50%. Indicações **Classe IIa** envolviam pacientes assintomáticos em algumas situações como: resposta anormal no Teste Ergométrico, EAo muito importante (AVA < 0,7 cm², gradiente aórtico > 60 mmHg e V_{max} ≥ 5 m/s) e pacientes com EAo moderada e indicação de outra cirurgia cardíaca. Na mesma diretriz a única indicação para implante de bioprótese valvar aórtica por cateter (TAVI) com **Classe I** de recomendação era para pacientes com EAo importante, com indicação cirúrgica, porém com contra-indicações ao tratamento cirúrgico convencional. Era um procedimento de exceção. Considerava-se como **Classe III** a indicação do TAVI como alternativa ao tratamento cirúrgico em pacientes com EAo importante sem contra-indicação à cirurgia e sem risco cirúrgico elevado.

No momento atual, as recomendações citadas para o tratamento cirúrgico da EAo persistem, mas as indicações do tratamento com TAVI têm tido menos restrições, aplicações mais amplas e horizonte largo. Rapidamente seu uso se espalha e se solidifica na prática cardiológica (MAKKAR RR et al., 2020; LAZKANI M et al., 2019; POPMA JJ et al., 2019; MACK MJ et al., 2019).

1.2 IMPLANTE TRANSCATETER DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA

A substituição cirúrgica da valva aórtica (CVAo) é, há décadas, o tratamento de eleição para pacientes com estenose aórtica, determinando alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. Entretanto, o risco cirúrgico aumenta expressivamente com o avançar da idade e com a associação de comorbidades, o que faz que mais de um terço dos octagenários com estenose aórtica sintomática sejam recusados para a cirurgia (IUNG B et al., 2005). Esses achados estimularam o desenvolvimento de dispositivos para a substituição da

valva aórtica por cateter. Em 2002, Alain Cribier e colaboradores realizaram o primeiro implante em humanos de valva aórtica por cateter. Era um paciente de 57 anos em choque cardiogênico por EAO importante, isquemia subaguda da perna e múltiplas comorbidades que fizeram a cirurgia contra-indicada. Foi feito um acesso pela veia femoral, seguido de punção do septo atrial. Era uma prótese expansível por balão, precursora das próteses Edwards. Houve bom resultado hemodinâmico, mas o paciente faleceu 17 semanas após, por piora da isquemia na perna, amputação do membro, infecção local e má evolução (CRIBIER A et al., 2002) (Figura 6). No início foram feitos implantes de TAVI com próteses artesanais em pacientes inoperáveis, muito graves, ocasionando uma mortalidade pós-operatória imediata bem elevada (20%) (FIGULLA HR et al., 2020). O primeiro TAVI foi implantado no Brasil em 2008 (BRITO Jr, FS et al, 2015).

Após as dificuldades iniciais, os resultados melhoraram significativamente e agora a terapia com TAVI tem tido larga aceitação. Na Alemanha, o TAVI já ultrapassou a CVAo como tratamento definitivo para a EAO (KANWAR A et al., 2018). Tem havido rápido desenvolvimento no TAVI em duas áreas principais: avanços tecnológicos e expansão das indicações (MAS-PEIRO S et al., 2020).

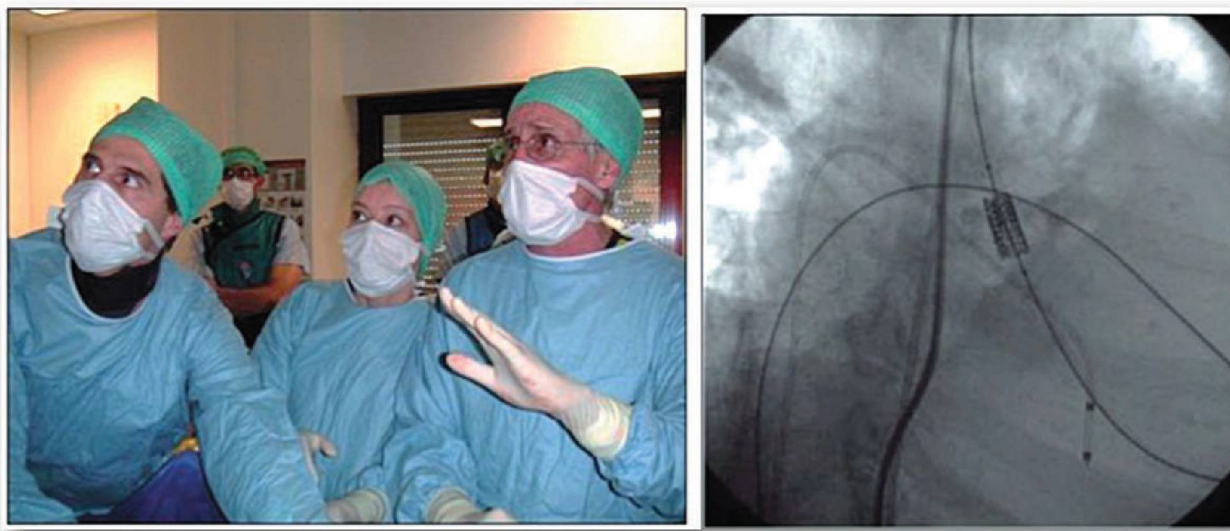


Figura 6: PRIMEIRO TAVI EM SER HUMANO PELO DR. ALAIN CRIBIER (ROUEN, FR – 16/04/2002)

1.2.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Na Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (TARASOUTCHI F et al., 2017), assim como na atualização das diretrizes americanas, da AHA/ACC (NISHIMURA RA et al, 2017) constam como recomendações **Classe I A** para o implante de TAVI em pacientes com EAo importante, sintomáticos, com expectativa de vida maior que 1 ano, apresentando contra-indicações à cirurgia convencional, risco proibitivo ou alto para esta intervenção. Há recomendação **Classe IIa A** para os pacientes com risco cirúrgico intermediário.

A avaliação desses pacientes e a indicação do tratamento por cateter devem ser idealmente conduzidos por equipe médica multidisciplinar. Define-se a escolha do acesso arterial, tipo de dispositivo, técnica de implante, suporte anestésico, técnica de imagem para monitoração do procedimento, cuidados peri-procedimentos e seguimento dos pacientes a curto, médio e longo prazos. Avaliação do risco cirúrgico pelos escores apropriados, salientando-se que eles não são absolutos, por não incluírem alguns itens que podem ser relevantes, como a indicação de aorta em porcelana ou irradiação torácica prévia; assim, os escores de risco apenas apoiam a avaliação clínica, que persiste soberana na condução dos pacientes (TARASOUTCHI F et al., 2014). Contribui também a avaliação semiquantitativa do grau de fragilidade do paciente (AFILALO J et al., 2014).

O alto risco do tratamento cirúrgico isoladamente não é suficiente para a indicação do TAVI. É essencial a análise dos aspectos morfológicos do complexo aórtico e da via de acesso; ecocardiografia, angiotomografia, aortografia, arteriografia do território ilíaco-femoral e cineangiocoronariografia podem ser úteis. É desejável que a anatomia femoral seja favorável; grande tortuosidade na aorta e artérias ilíacas e femorais estreitas ou muito envolvidas por aterosclerose dificultam o procedimento e aumentam a incidência de complicações embólicas distais. Placas em excesso na aorta ascendente aumentam o risco de embolização cerebral (MAS-PEIRO et al., 2020).

A seleção de pacientes para o TAVI deve obedecer aos seguintes critérios gerais de avaliação: (1) Presença de EAo importante sintomática; (2) Presença de comorbidade que eleve risco cirúrgico: cirrose hepática, DPOC, múltiplas

cirurgias prévias especialmente com enxerto de artéria mamária, aorta em porcelana, hipertensão pulmonar acentuada (>60 mmHg), radioterapia torácica, fragilidade orgânica acentuada; (3) Condição anatômica favorável, incluindo via de acesso e trajeto vascular; (4) Idade avançada (Na Diretriz Brasileira de Valvopatias – 2011 indicava-se > 80 anos, na atualização desta Diretriz – 2017 não é citada a idade como parâmetro de decisão, no algoritmo da escolha da intervenção por Brecker SJD & Aldea GS, 2020, indica-se idade ≥ 65 anos) (TARASOUTCHI F et al., 2014).

1.2.2 ESCOLHA DA INTERVENÇÃO

Quando há indicação de intervenção para EAo calcificada importante, a escolha é feita entre a Cirurgia Valvar Aórtica (CVAo), TAVI ou tratamento médico paliativo, na dependência do risco cirúrgico e outros fatores. Acompanharemos um algoritmo para estas decisões, em várias situações clínicas, apresentado por Brecker SJD & Aldea GS na publicação digital *UpToDate*, em Junho/2020. Estas decisões devem ser tomadas, preferencialmente, por um *Heart Valve Team* (Figura 7).

- Para pacientes com **risco cirúrgico extremo** ($\geq 50\%$) **ou** com contra-indicação absoluta para CVAo pelo escore STS-PROM **e** com TAVI transfemoral factível, recomenda-se TAVI. Para pacientes nos quais a via transfemoral é inacessível, a equipe multidisciplinar deve fazer uma análise individualizada da razão risco/benefício, entre tratamento médico ou acesso alternativo ao TAVI.

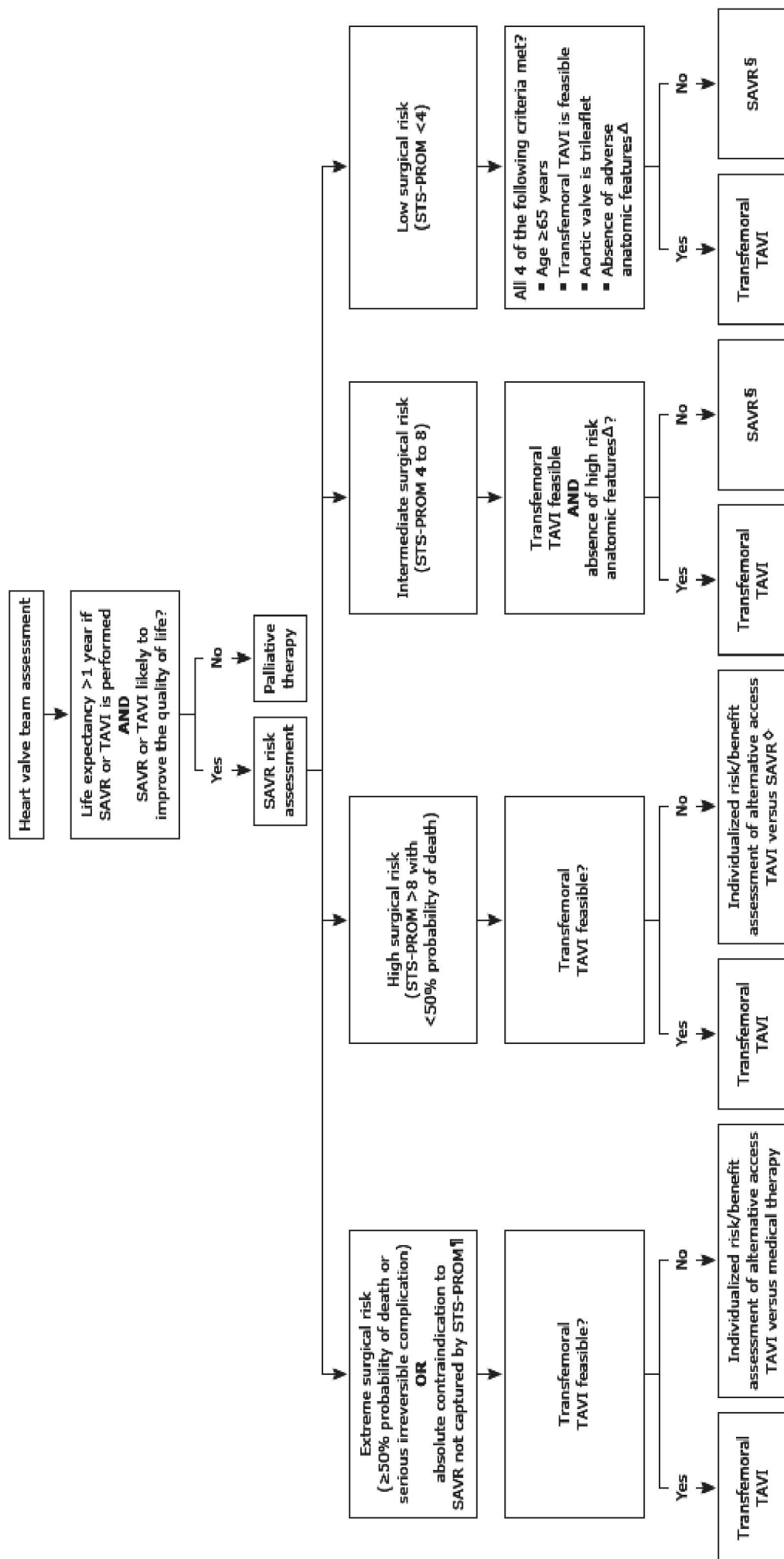


FIGURA 7. ESCOLHA DA INTERVENÇÃO NA ESTENOSE AÓRTICA CALCIFICADA IMPORTANTE SINTOMÁTICA, CONFORME O RISCO CIRÚRGICO APRESENTADO (BRECKER & ALDEA, 2020)

- Para pacientes com **alto risco cirúrgico** (STS-PROM > 8 com probabilidade de morte < 50%), indica-se TAVI se o acesso transfemoral é factível. Se o acesso transfemoral não for viável, a equipe decide entre CVAo e acesso alternativo para o TAVI.

- Para pacientes com **risco cirúrgico intermediário** (STS-PROM 4 -8) indica-se TAVI se o acesso transfemoral é possível e há ausência de fatores anatômicos de risco (raiz aórtica adversa, óstios coronários a pequena altura, valva aórtica bicúspide muito calcificada, calcificação importante da via de saída do VE). A outra opção seria a CVAo.

- Em pacientes com **baixo risco cirúrgico** indica-se TAVI se **todos os quatro** critérios forem atingidos: idade ≥ 65 anos; acesso transfemoral possível; valva aórtica é tricúspide; ausência de fatores anatômicos de risco, como citados acima. Se algum dos critérios não for preenchido, indica-se CVAo. Se houver alguma contra-indicação para CVAo, a equipe multidisciplinar avalia a relação risco/benefício para CVAo e TAVI.

As orientações apresentadas para risco cirúrgico extremo, alto e intermediário são concordes com a Atualização da Diretriz de Valvopatias da AHA/ACC (NISHIMURA RA et al, 2017), e a recomendação para o baixo risco cirúrgico é apresentada pelos autores como consequência de novas publicações feitas após aquela diretriz (BRECKER SJD & ALDEA GS, 2020).

Alguns pacientes são excluídos da indicação de TAVI por apresentarem contra-indicações ao seu emprego. São consideradas **contra-indicações absolutas** ao TAVI: 1) Expectativa de vida inferior a 12 meses por condições mórbidas não cardíacas; 2) Improvável melhora da qualidade de vida por causa das comorbidades; 3) Outra doença cardíaca com maior participação na gênese dos sintomas; 4) Endocardite ativa; 5) Anel valvar muito pequeno (< 18 mm) ou muito grande (> 30 mm) na tomografia; As **contra-indicações relativas** são: 1) Infarto do miocárdio no ultimo mês; 2) Coronariopatia exigindo revascularização; 3) Alto risco de obstrução do óstio coronário (calcificação valvar assimétrica, óstio a pequena altura, alteração da raiz aórtica – seio de Valsalva pequeno ou calcificação da junção sinotubular). 4) Instabilidade circulatória ou respiratória no

último mês; 5) Necessidade de cirurgia de emergência; 6) Cardiomiopatia hipertrófica com ou sem obstrução; 7) Hipertensão pulmonar importante com disfunção ventricular direita; 8) Evidência de vegetações ao ecocardiograma; 9) Alto risco de ruptura do anel valvar (acentuada calcificação da valva aórtica nas cúspides ou anel, valva aórtica bicúspide bastante calcificada, importante calcificação da via de saída do VE, acentuada hipertrofia subaortica assimétrica) (HOLMES DR Jr et al., 2012).

1.2.3 ESCOLHA DA PRÓTESE PARA TAVI

Atualmente são próteses para TAVI disponíveis nos Estados Unidos da América a valva SAPIEN 3 (expansível por balão, Edwards), valvas Evolut R e Evolut PRO (autoexpansíveis, Medtronic) e valva LOTUS Edge (reposicionável). Na Europa, além destas, há a valva Myval expansível por balão, a autoexpansível ACURATE neo (Boston Scientific), Portico (reposicionável, Abbott) e JenaValve. Outras próteses estão disponíveis na Ásia. No Brasil temos várias opções de próteses como as da linha Edwards, Medtronic e Boston Scientific, além da valva produzida no Brasil, a Braile Inovare (GAIA DF et al, 2015) (Figura 8)

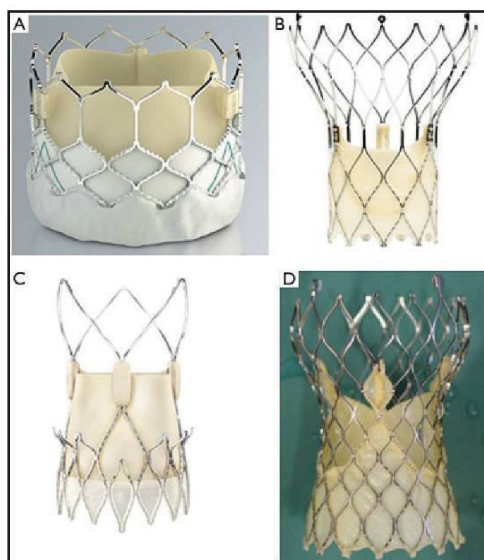


Figura 8: PRÓTESES DE TAVI ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO BRASIL (A,C,D), USA (A,D) E EUROPA (A,B,C,D). A) EDWARDS SAPIEN 3; B) ABBOTT PORTICO; C) BOSTON SCIENTIFIC ACURATE; D) MEDTRONIC EVOLUT R (MASPEIRO S et al, 2020).

A prótese *Edwards Sapien* (*Sapien*, *Sapien XT*, *Sapien 3*) são sucessoras da bioprótese *Cribier – Edwards*, idealizada inicialmente por Alain Cribier. Consiste de um *stent* de aço inoxidável, expansível por balão, no qual se inserem três folhetos de pericárdio bovino. O procedimento pode ser realizado por acesso retrógrado (punção das artérias femoral, subclávia, aorta, carótida, tronco braquiocefálico ou veia cava) ou anterógrado (via transapical por pequena toracotomia).

O sistema *CoreValve* consiste de três folhetos de pericárdio suíno montados em um *stent* de nitinol, e é autoexpansível. O nitinol é derivado de uma liga de níquel/titânio com uma propriedade única: o material encolhe a temperaturas baixas e expande a 37°C. O implante é realizado exclusivamente por acesso retrógrado, com punção nas artérias femoral ou subclávia. Seus modelos atuais incluem o *Evolut R* e *Evolut PRO* (MAS-PEIRO et al., 2020).

Outras companhias têm desenvolvido novas próteses seguindo as características básicas das já existentes, algumas do modelo autoexpansível e outras expansíveis por balão.

Vários aperfeiçoamentos técnicos têm sido desenvolvidos na última década: uso de cateteres menores e diferentes tamanhos de valvas melhor adaptadas às necessidades anatômicas, melhorias na capacidade de reposicionar a prótese se houver necessidade, saias desenvolvidas para reduzir os escapes paravalvares, avanços nos sistemas de liberação, redução do uso de acessos alternativos (inclusive transapical) em favor do acesso transfemoral (MAS-PEIRO et al., 2020).

Para paciente tratado em um centro com disponibilidade de vários tipos de próteses, algumas características do paciente podem influir na escolha do tipo de prótese. Se o paciente tem alto risco de ruptura do anel (anel pequeno, altamente calcificado), é preferível uma prótese autoexpansível do que uma expansível por balão. Se há preocupação com obstrução do óstio coronário, pode se considerar uma valva reposicionável. No implante “valva em valva” para corrigir uma bioprótese cirúrgica pequena, uma prótese de TAVI supra-anular pode oferecer melhor área do orifício efetivo. Se há uma saliência de calcificação

na via de saída do VE, a escolha de uma prótese com saia externa pode ser preferível (BRECKER SJD & ALDEA GS, 2020).

Os cardiologistas intervencionistas em geral selecionam o tipo de valva para o TAVI baseados na prática local, treinamento do operador, experiência do centro médico e disponibilidade. O volume de procedimentos de determinado centro é fator importante para atingir e manter ótimos resultados. Como consequência a maioria dos centros trabalha com poucos modelos de próteses, para ter mais experiência com determinado sistema de valva, na busca de melhores resultados (MAS-PEIRO et al., 2020).

Meta-análise recente comparou os resultados imediatos e de longo prazo entre as próteses para TAVI nos sistemas auto-expansíveis e expansíveis por balão. Foram analisados 8095 pacientes, e observou-se evolução semelhante entre as duas próteses em relação à mortalidade, com diferença de menores taxas de implante de marca-passo e refluxos para-valvares nas próteses expansíveis por balão (OSMAN M et al., 2019).

1.2.4 RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS COM TAVI

Após a primeira publicação de Cribier em 2002, a técnica se difundiu e passou a ser muito pesquisada. Vários estudos clínicos com grande número de pacientes, bem desenhados, randomizados, passaram a ser realizados, levando gradualmente à expansão das indicações do TAVI.

Em 2010 foi publicado o estudo PARTNER 1B (Placement of AoRtic TraNscathetER valves), que estudou **pacientes inoperáveis ou com risco operatório extremamente alto** para correção da EAO, e demonstrou significativa melhora da mortalidade em 1 ano (30,7% no grupo TAVI e 50,7% no tratamento clínico, $p < 0,001$) (LEON MB et al., 2010). Também em 506 pacientes com risco extremamente alto desenvolveu-se o *CoreValve Extreme Risk Pivotal Trial*, comparando tratamento clínico e implante de TAVI com a prótese autoexpansível CoreValve. Pacientes com TAVI tiveram desfecho significativamente melhor (26% de mortalidade ou grande AVC no grupo TAVI, versus 43% no tratamento médico) (POPMA JJ et al., 2014). (Figura 9).

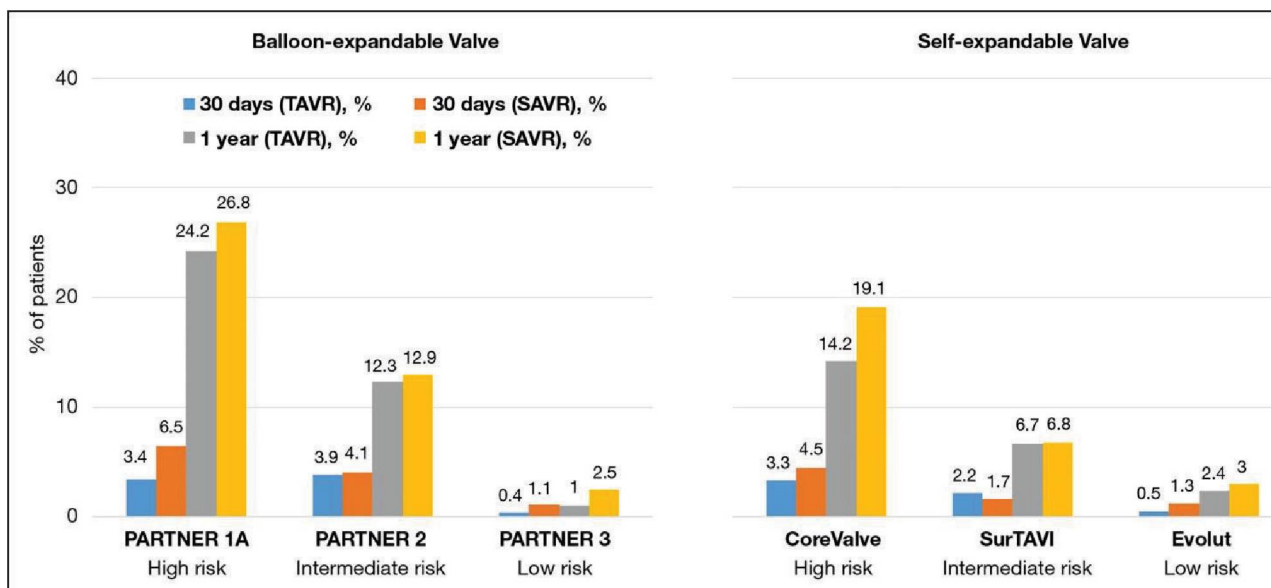


Figura 9: MORTALIDADE DE PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA GRAVE SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM TAVI OU CIRURGIA, NOS GRANDES ESTUDOS COM VALVAS EXPANSÍVEIS POR BALÃO OU AUTOEXPANSÍVEIS (BRAGHIROLI J et al, 2020)

Uma vez que a indicação com candidatos cirúrgicos inoperáveis ou extremamente graves foi bem aceita, o TAVI passou a ser estudado em pacientes com alto risco cirúrgico (escore STS-PROM > 8%, Euroscore > 20%).

Foram comparados TAVI e CVAo nos **pacientes com alto risco cirúrgico**. O estudo PARTNER 1A usou as próteses expansíveis por balão SAPIEN e mostrou uma mortalidade semelhante entre os tratamentos com TAVI e CVAo (24,2% e 26,8%, $p=0,44$) (SMITH CR et al., 2011). No estudo U.S. CoreValve High Risk Pivotal Study, foi comparada a prótese autoexpansível CoreValve com a CVAo e foi observada uma mortalidade de todas as causas em 1 ano menor nos pacientes com TAVI (14,2% e 19,1%, $p<0,001$ para não inferioridade e $p=0,04$ para superioridade) (ADAMS DH et al, 2014). Ambas as valvas foram aceitas pelas autoridades regulatórias.

Na sequência foi estudado o emprego do TAVI em **pacientes com risco cirúrgico intermediário** (escore STS-PROM 4-8%, Euroscore 10-20%). No estudo PARTNER 2A foi utilizada a valva expansível por balão SAPIEN XT, de segunda geração. Em 2 anos a mortalidade de qualquer causa ou AVC incapacitante foi similar para TAVI e CVAo (19,3% e 21,1%, $p=0,25$) (LEON MB et al, 2016). Paralelamente, a segunda geração da CoreValve (Evolut R) foi

estudada nos casos de risco intermediário, no estudo *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation (SURTAVI)*, com mortalidade ou AVC incapacitante em taxas semelhantes para os dois procedimentos (12,6% e 14%, probabilidade de não inferioridade $p>0,999$) (REANDON MJ et al, 2017). Ambas as valvas foram também liberadas pelas autoridades regulatórias para esta indicação.

Levando-se em consideração a não-inferioridade do TAVI em relação à CVAo quando havia risco intermediário, expandiu-se a investigação da indicação deste procedimento para os **pacientes com baixo risco cirúrgico**. Considerou-se que os pacientes com TAVI apresentavam 10-35% menos fibrilação atrial, menos insuficiência renal aguda, internações mais curtas na UTI e no hospital, e a natural preferência por um procedimento menos invasivo (LEON MB et al, 2016). Procede-se ao estudo PARTNER 3, que randomizou 1.000 pacientes com EAo importante e baixo risco cirúrgico (escore STS < 4%) para realizar TAVI com uma valva expansível por balão de terceira geração (SAPIEN 3) ou CVAo. Os resultados com TAVI foram melhores. O resultado composto de morte, AVC ou re-hospitalização em 1 ano foi menor com TAVI (8,5%) que com CVAo (15,1%, $p<0,001$). Em 30 dias TAVI já era melhor na taxa de AVC ($p=0,02$), morte ou AVC ($p=0,01$), nova fibrilação atrial ($p<0,001$) e duração da internação hospitalar ($p<0,001$) (MACK MJ et al, 2019).

O *Evolut Low Risk Trial* foi um estudo randomizado de não-inferioridade do TAVI empregando uma valva autoexpansível (CoreValve, Evolut R ou Evolut PRO) vs. CVAo em 1.468 pacientes com EAo importante, anatomia adequada tanto para TAVI como para a cirurgia, e baixo risco cirúrgico (escore STS < 3%). Sendo o resultado primário composto a ocorrência de morte ou AVC incapacitante em 24 meses, o estudo achou uma incidência de 5,3% no braço TAVI e 6,7% no braço CVAo (probabilidade de não inferioridade $>0,999$). Em 30 dias TAVI mostrou menores taxas de AVC (0,5% vs. 1,7%), complicações hemorrágicas (2,4% vs. 7,5%), insuficiência renal aguda (0,9% vs. 2,8%) e fibrilação atrial (7,7% vs. 35,4%), mas maior ocorrência de insuficiência aórtica moderada/importante (3,5% vs. 0,5%) e necessidade de marca-passo (17,4% vs. 6,1%) (POPMA JJ et al, 2019).

A avaliação tardia, em 5 anos de evolução, dos pacientes incluídos no estudo PARTNER 2 com risco cirúrgico intermediário, indica uma mortalidade semelhante para o grupo TAVI (47,9%) e CVAo (43,4%, $p=0,21$). Revela também que o estado clínico dos pacientes pós-TAVI e pós-CVAo é semelhante, com classes funcionais I ou II (NYHA) em 89% (TAVI) e 92,7% (CVAo) dos casos. Pacientes pós-CVAo tiveram duas vantagens: menores taxas de re-hospitalização (25,2% vs. 33,3%) em 5 anos, e menores taxas de refluxo paravalvar ao menos leve (6,3% vs. 33,3%). As taxas de reintervenções nas valvas foram menores pós-CVAo (0,8% vs. 3,2%). Contudo as reintervenções pós-TAVI se deveram a estenose progressiva ou regurgitação, e quase todas (18 de 21) foram tratadas com TAVI ou valvoplastia com balão, com mortalidade de 5% (1 de 21 pacientes). Após a CVAo, as reintervenções se deveram mormente à endocardite (4 em 6 casos), na maioria exigindo nova cirurgia, com mortalidade de 50% (MAKKAR RR et al, 2020).

O advento do TAVI tem mudado dramaticamente o cenário do tratamento da EAo calcificada importante na última década. Os resultados recentes de grandes estudos randomizados e bem desenhados envolvendo pacientes com baixo risco cirúrgico devem expandir ainda mais as indicações do TAVI. Como já citado anteriormente, Brecker & Aldea – junho 2020, na publicação *UpToDate* já incorporam estes resultados em pacientes de baixo risco nas suas condutas terapêuticas, mas incluem algumas restrições na seleção de pacientes: idade ≥ 65 anos, possibilidade do acesso transfemoral, valva aórtica tricúspide e ausência de fatores anatômicos adversos. A ocorrência dos refluxos paravalvares deve diminuir com novos sistemas de valvas já introduzidos. Novas gerações de próteses e novas técnicas de implante deverão buscar a redução dos danos ao sistema de condução que levam a exigir o implante de marca-passos definitivos, principalmente nas próteses autoexpansíveis. A ocorrência de acidentes vasculares cerebrais embólicos tende a diminuir com novos modelos de próteses e possivelmente com a introdução de dispositivos para proteção de embolias. A durabilidade das próteses é fator crucial a ser observado nos próximos anos, notadamente quando a tendência é de se intervir em pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida (MAS-PEIRO S et al, 2020).

Cabe salientar que as valvas aórticas bicúspides, causa freqüente de EAo em pacientes jovens, foram excluídas dos estudos com baixo risco; elas têm um anel não-circular, com mais predisposição a refluxo paravalvar e maior risco de ruptura (BRAGHIROLI J et al, 2020). No entanto, na prática corrente não é incomum a intervenção em valvas bicúspides.

À luz dos conhecimentos atuais, entende-se que a escolha entre TAVI e CVAo para os pacientes com EAo e baixo risco cirúrgico deve ser individualizada, baseada na preferência do paciente, fatores anatômicos, experiência e resultados das equipes cirúrgica e intervencionista, anormalidades de condução pré-existentes e presença de comorbidades. É evidente que o TAVI tem um papel definitivo no manejo destes pacientes (BRAGHIROLI J et al, 2020).

1.3 INSUFICIÊNCIA MITRAL

1.3.1 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

A Insuficiência Mitral (IM) é uma anormalidade valvar bastante comum, que pode ocorrer por alterações em qualquer segmento do aparelho mitral (folhetos valvares, cordas tendíneas, músculo papilar e anel). O átrio e o ventrículo esquerdos estão integralmente envolvidos com a função da valva mitral. Conforme sua apresentação clínica, a IM pode ser aguda ou crônica.

A **IM aguda** se apresenta com aumento significativo da pressão intra-atrial, com rápida progressão para edema pulmonar agudo ou choque cardiogênico. Tem muitas causas, que podem ser classificadas em IM aguda isquêmica (ruptura do músculo papilar por infarto do miocárdio ou disfunção do músculo papilar por infarto ou isquemia) ou IM não-isquêmica (ruptura de corda tendínea espontânea ou devida a degeneração mixomatosa, endocardite infecciosa, trauma torácico, febre reumática aguda, disfunção de prótese valvar, iatrogênica ou associada à obstrução dinâmica da via de saída do VE na cardiomiopatia por estresse – Takotsubo) (WATANABE N, 2019; GABBAY & YOSEFY, 2010). A IM aguda iatrogênica tem sido relatada na retirada de aparelhos de assistência circulatória e em pacientes submetidos a TAVI (YAMASHITA Y et al, 2018).

A **IM crônica**, ao contrário, tem evolução insidiosa, manifestando-se clinicamente após anos ou décadas de período assintomático. Pode ser primária, por alteração de um ou mais componentes do aparelho valvar (também chamada de IM orgânica) ou secundária (também chamada de IM funcional) quando decorrente de disfunção do VE (CARABELLO BA et al, 1993).

A **IM crônica primária** é uma das valvopatias mais prevalentes mundialmente. No Brasil a etiologia reumática é a predominante, embora o prolapso da valva mitral (PVM) tenha aumentado em frequência. Nos países desenvolvidos o PVM é a causa mais comum (TARASOUTCHI F et al, 2017). Pode ainda haver IM primária após endocardite infecciosa, por causas congênitas (*cleft* mitral), pelo uso de medicamentos (ergotamina, fenfluramina, bromocriptina, pergolide) e pela calcificação do anel mitral (REDFIELD MM et al, 1992).

A **IM secundária** tem diferentes causas, todas associadas ao desempenho do VE: (1) Cardiopatia coronária: a maioria tem IM secundária ao infarto do miocárdio; alterações da função sistólica regional e global podem causar restrição do movimento dos folhetos e falha na sua coaptação. Pode também haver isquemia no músculo papilar, sem ruptura (que causaria IM aguda) ou isquemia regional reversível. (2) Cardiomiopatia dilatada (não isquêmica). (3) Cardiomiopatia hipertrófica. (4) Marca-passo implantado no ventrículo direito, criando assincronia no VE (YIU SF et al, 2000).

1.3.2 EVOLUÇÃO E ESTÁGIOS DA IM CRÔNICA

A ampla utilização da ecocardiografia aumentou o reconhecimento da IM, mesmo em indivíduos assintomáticos. Refluxos mínimos da valva mitral são detectados pelo ecocardiograma transtorácico Color Doppler em até 70% de adultos saudáveis, o que muitas vezes se chama de IM “fisiológica” (JONES EC et al, 2001). No Framingham Heart Study, uma IM ao menos leve foi detectada pelo ecocardiograma Color Doppler em 19% de homens e mulheres (SINGH JP et al, 1999). No *Strong Heart Study* foi encontrada, na população, IM moderada ou importante em 1,9% e 0,2%, respectivamente (JONES EC et al, 2001).

A maioria dos pacientes com IM é assintomática, visto que os sintomas são uma manifestação tardia da doença. A evolução ocorre por longo período de tempo e a transição da fase compensada para a descompensada acontecerá na dependência da severidade da lesão regurgitante e a resposta cardiovascular ao volume regurgitante, com repercussão principalmente na dilatação e na função do VE (CARABELLO BA et al, 1993).

Na fase compensada da IM crônica o VE tem dimensão diastólica <63 mm, dimensão sistólica <42 mm, encurtamento sistólico percentual >34% e FEVE >60%. Na fase descompensada o VE tem dimensão diastólica >70 mm, dimensão sistólica >47 mm, encurtamento sistólico percentual <30% e FEVE <50%. Os valores intermediários entre as fases compensada e descompensada envolvem a fase de transição da IM (CORIN WJ et al, 1995).

Na Diretriz Americana de Doenças Valvares (NISHIMURA RA et al, 2014) a IM crônica primária tem sua evolução esquematizada através de estágios, na dependência dos sintomas, anatomia valvar, hemodinâmica valvar (importância da IM) e consequências da IM (manifestas pelo tamanho do átrio esquerdo, dimensões e função do VE, e pressão da artéria pulmonar).

No **Estágio A** constam pacientes em risco de virem a apresentar IM (pequeno PVM com coaptação normal ou espessamento da valva mitral, com ecocardiograma sem refluxo mitral ou refluxo mínimo). São assintomáticos e têm câmaras esquerdas normais.

Estágio B inclui pacientes com IM progressiva, já de grau moderado, com alterações valvares substanciais (acentuado PVM, alterações reumáticas significativas, endocardite prévia). Ao ecocardiograma há refluxo central que ocupa 20-40% do átrio esquerdo ou jato excêntrico telessistólico, vena contracta <0,7 cm, volume regurgitante <60 ml, fração regurgitante <50% e orifício regurgitante efetivo (ORE) <0,40 cm² (ZOGHBI WA et al, 2003) O átrio esquerdo é pouco aumentado, VE e pressão arterial pulmonar em geral normais.

No **Estágio C** os pacientes são assintomáticos e a IM é importante. A anatomia valvar revela acentuado PVM com perda da coaptação ou movimento exagerado (*flail*) indicativo de ruptura de corda tendínea, ou alterações valvares

reumáticas com perda da coaptação central, evidência de endocardite infecciosa prévia ou espessamento dos folhetos por radiação. Ao ecocardiograma há refluxo central que ocupa $>40\%$ do átrio esquerdo ou jato excêntrico holossistólico, vena contracta $\geq 0,7$ cm, volume regurgitante ≥ 60 ml, fração regurgitante $\geq 50\%$ e ORE $\geq 0,40$ cm². O átrio esquerdo tem aumento moderado a importante (volume ≥ 60 ml/m²), VE é dilatado e há hipertensão pulmonar em repouso (≥ 50 mmHg) ou no exercício (≥ 60 mmHg). Há 2 subgrupos: **estágio C1** com FEVE $>60\%$ e dimensão sistólica do VE < 40 mm (pacientes com IM crônica compensada) e **estágio C2** com FEVE $\leq 60\%$ e dimensão sistólica ≥ 40 mm (pacientes na fase de transição à IM descompensada – estágio D).

Estágio D, definido como IM importante sintomática. A anatomia valvar e os achado hemodinâmicos na ecocardiografia são iguais ao estágio C, mas os pacientes apresentam dispnéia aos esforços, redução da tolerância ao exercício ou quadro de franca insuficiência cardíaca.

1.3.3 MANEJO DA INSUFICIÊNCIA MITRAL CRÔNICA

Monitoração: Uma vez feito o diagnóstico e o estadiamento do paciente com IM crônica, ele será acompanhado periodicamente. Avaliação clínica ao menos anual e ecocardiograma, conforme a severidade da regurgitação, entre 6 meses e até 3 anos. Se houver mudança dos sintomas ou nova fibrilação atrial, o ecocardiograma deve ser repetido. Outros exames podem eventualmente contribuir: ecocardiograma transesofágico, teste ergométrico, ressonância magnética cardiovascular, cineangiocoronariografia (NISHIMURA RA et al, 2014)..

Tratamento clínico: tem pouca participação na condução dos pacientes com IM crônica primária. Pacientes hipertensos devem ter a pressão arterial controlada. Quando apresentam insuficiência cardíaca, aguardando tratamento cirúrgico, devem ser tratados convencionalmente. O uso de vasodilatadores em pacientes assintomáticos normotensos não é indicado. Profilaxia de endocardite infecciosa não é recomendada (NISHIMURA RA et al, 2017). A prevenção secundária da Febre Reumática é indicada conforme suas diretrizes (BARBOSA PJB et al, 2009).

Os pacientes com IM crônica secundária têm benefício maior do tratamento clínico, uma vez que apresentam usualmente disfunção do VE. Reforça-se o tratamento da insuficiência cardíaca com inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticóides e diuréticos. Pacientes com Doença Coronariana associada podem se beneficiar de tratamento clínico e revascularização. Controle da fibrilação atrial contribui para amenizar sintomas. Terapia de Ressincronização Cardíaca pode também auxiliar no controle dos sintomas (ASGAR AW et al, 2015).

Intervenção na Valva Mitral: É o ponto principal do tratamento da IM primária, sendo representado na maioria das vezes pelo tratamento cirúrgico. Recomendações são feitas conforme as diretrizes das Valvopatias (NISHIMURA RA et al, 2014; NISHIMURA RA et al, 2017; TARASOUTCHI F et al, 2017; BAUMGARTNER H et al, 2017). O tratamento cirúrgico de escolha é a plástica da valva mitral, mas resultados são menos favoráveis na cardiopatia reumática e os melhores resultados ocorrem no PVM do folheto posterior, sendo preferíveis os centros com maior experiência na conservação das valvas.

Alguns pacientes têm indicação cirúrgica independente da técnica a ser escolhida (plástica ou troca valvar): (1) Pacientes sintomáticos com IM primária crônica importante (estágio D) e FEVE > 30%; (2) Pacientes assintomáticos com IM crônica importante e FEVE 30-60%; (3) Pacientes assintomáticos com IM crônica importante, FEVE >60%, com aumento progressivo do VE ou redução da FEVE em exames seriados.

Outros pacientes terão indicação cirúrgica se houver alta probabilidade de realizar a plástica da valva mitral com sucesso, sem IM residual: (1) Assintomáticos com IM crônica importante, FEVE >60%, probabilidade de preservar a valva >95% e risco cirúrgico <1%; (2) Assintomáticos com IM crônica importante, instalação de nova fibrilação atrial ou hipertensão pulmonar (>50 mmHg), com alta probabilidade de reparo bem sucedido e durável; (3) Preferência da plástica valvar se paciente é sintomático com IM crônica importante, FEVE < 30%; (4) Pacientes assintomáticos com IM crônica importante, com indicação de outra cirurgia cardíaca.

Para pacientes com IM crônica importante, bastante sintomáticos (classe III ou IV NYHA), com risco proibitivo para cirurgia por causa de comorbidades importantes, expectativa de vida razoável, anatomia valvar favorável, recomenda-se reparo transcaterter da valva mitral.

1.3.4 REPARO TRANSCATERTER DA VALVA MITRAL

O Reparo Transcaterter da Valva Mitral (TMVR, sigla do inglês *Transcatheter Mitral Valve Repair*) é uma técnica minimamente invasiva para o tratamento de pacientes selecionados com IM moderada/importante ou importante, de natureza degenerativa ou funcional. Há várias tecnologias em desenvolvimento, mas a única disponível nos USA e no Brasil é a MitraClip e, na Europa, além desta, dispositivos para anuloplastia mitral (Carillon Mitral Contour system, Cardioband Edwards). O MitraClip é um cateter com tecnologia baseada na experiência do cirurgião Otavio Alfieri (ALFIERI O et al, 2001), realizando uma aproximação com clipe das bordas dos segmentos médios dos folhetos mitrais anterior e posterior, assim criando um duplo orifício na área regurgitante mitral. O dispositivo captura os folhetos e os aproxima, reduzindo a regurgitação por aumentar a coaptação entre os folhetos. Em torno de 40% dos casos um segundo clipe pode ser necessário para uma redução mais adequada da regurgitação (MAISANO F et al, 2011).

Assim como referido no TAVI, aqui também, no TMVR é indicado um *Heart Valve Team* para discutir os riscos e potenciais benefícios desta intervenção, e definir sua indicação. São requisitos para o TMVR: (1) IM crônica moderada/importante ou importante; (2) Paciente bastante sintomático (classe III ou IV NYHA) apesar de tratamento clínico; (3) Anatomia favorável para o procedimento; (4) Expectativa de vida superior a 2 anos; (5) Risco cirúrgico proibitivo (O’GARA PT et al, 2014).

São contra-indicações ao MitraClip: (1) Pacientes que não toleram anticoagulação no procedimento ou antiplaquetários após; (2) Endocardite infecciosa ativa na valva mitral; (3) Cardiopatia reumática ou outra causa de estenose mitral; (4) Trombo na veia femoral, veia cava inferior ou intra-cardíaco (FELDMAN t et al, 2011).

O procedimento para o reparo com MitraClip é feito na sala de hemodinâmica, com monitoração pela fluoroscopia e ecocardiograma transesofágico, e usualmente sob anestesia geral. É obtido um acesso pela veia femoral e, com punção trans-septal, se atinge o átrio esquerdo e, posteriormente, o VE. O MitraClip é então puxado com os braços do clipe abertos para capturar os folhetos no local da regurgitação; são então fechados e o ecocardiograma monitora o grau de redução da regurgitação. Se a redução da IM não for adequada, os braços do clipe são reabertos e é feita uma re-colocação do dispositivo. Durante o procedimento, o ecocardiograma transesofágico bi ou tridimensional guia a punção trans-septal, a colocação do clipe mitral, avalia a morfologia da valva mitral e a importância da IM após a colocação do clipe (MAISANO F et al, 2011) (Figura 10).

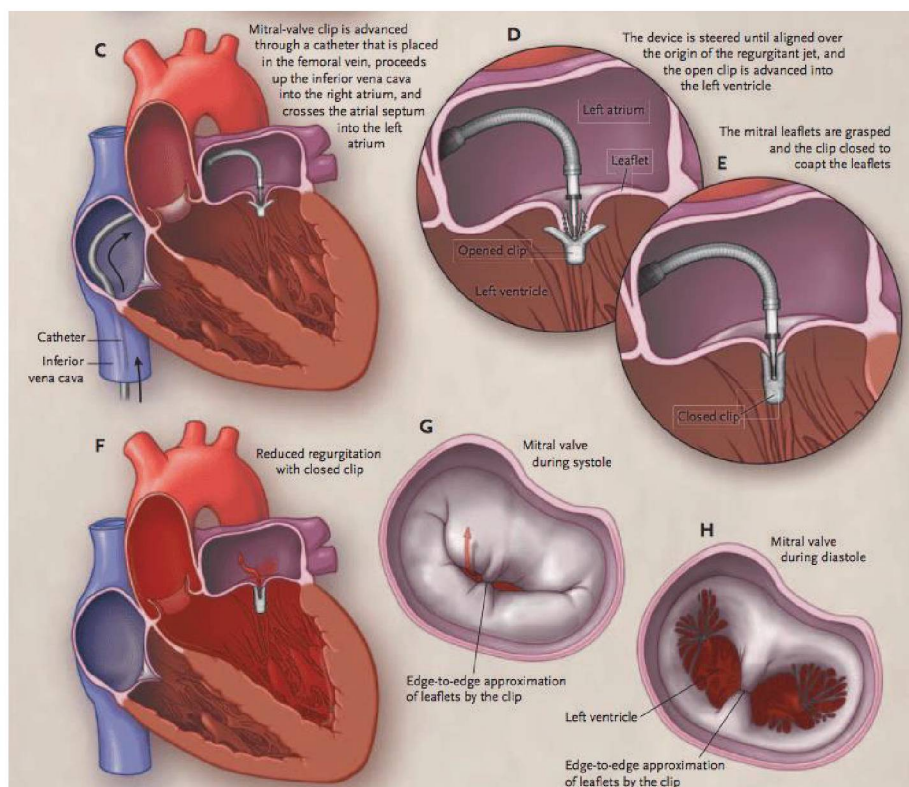


Figura 10: IMPLANTE DO MitraClip (ABBOTT)

Os trabalhos sobre TMVR têm mostrado principalmente as experiências multicêntricas com o método. NICKENIG et al. (2014) relataram experiência com 628 pacientes de 8 países europeus. A maioria (72%) tinha IM funcional (secundária), mas o comportamento foi semelhante entre IM funcional e degenerativa. O sucesso inicial do procedimento foi 95,4%, a mortalidade

hospitalar foi 2,9%, mortalidade em 1 ano estimada em 15,3%, taxa de re-hospitalização em 1 ano por insuficiência cardíaca de 22,8%.

SORAJJA et al (2016) apresentaram os resultados de 564 pacientes com os primeiros dispositivos MitraClip comercializados nos USA. A maioria (90,8%) tinha IM degenerativa. A IM foi reduzida para grau ≤ 2 em 93,0% dos casos. A mortalidade hospitalar foi 2,3% e após 30 dias foi 5,8%. A taxa global de sucesso foi 90,6%.

O estudo randomizado EVEREST II comparou os resultados de 279 pacientes com IM importante para TVMR com MitraClip ou cirurgia (86% plástica e 14% troca valvar). Maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca (91% no TVMR e 78% na cirurgia). Maioria (73%) com IM primária (degenerativa). O desfecho composto por ausência de morte, sem cirurgia para disfunção mitral e sem IM graus 3 ou 4 em 12 meses foi atingido por 73% no grupo cirúrgico e 55% no TMVR ($p=0,007$). A diferença maior destas variáveis foi na necessidade de cirurgia posterior para correção da IM (20% vs. 2%). Mortalidade em 1 ano foi 6% para ambos os grupos (FELDMAN T et al, 2011). Os resultados em seguimento de 4 anos mostraram taxas de mortalidade se mantendo semelhantes (TMVR: 17,4% vs. Cirurgia: 17,8%), e a necessidade de nova cirurgia foi mais freqüente no TMVR (24,8% vs 5,5%) (MAURI I et al, 2016).

A aplicação do TMVR também se faz nas IM secundárias. Nesta população houve resultados discordantes. No estudo COAPT foram incluídos 614 pacientes com IM moderada/importante ou importante, FEVE de 20-50%, classes II-IV da NYHA apesar de terapia máxima para insuficiência cardíaca. Um grupo recebeu um ou mais dispositivos de MitraClip (média 1,7 cliques), sucesso no implante em 98% dos quais se tentou o reparo, com 82,3% apresentando IM ≤ 1 . Mortalidade em 30 dias no grupo TMVR foi 2,3%. Após 2 anos a mortalidade era 29,1% no grupo TMVR e 46,1% no grupo controle sob tratamento clínico. Hospitalizações em 2 anos foram reduzidas no TMVR (35,8% vs. 67,9% por paciente/ano), corroborando os bons resultados desta investigação (STONE GW et al, 2018).

No estudo MITRA-FR foram incluídos 304 pacientes com IM secundária moderada a importante, FEVE 15-40% e insuficiência cardíaca sintomática. Grupo com MitraClip com 152 pacientes, mesmo número no grupo controle com tratamento clínico apenas. O clipe foi implantado em 96% dos pacientes em que se tentou o implante. Na alta havia IM ≤ 1 em 75,6 % do grupo com intervenção. Aos 12 meses de evolução não havia diferença nas taxas de mortalidade (24,3% na intervenção e 22,4% no controle) e na hospitalização para insuficiência cardíaca (48,7% vs. 47,4%) (OBADIA JF et al, 2018).

Foram observados resultados discordantes nas duas investigações. O estudo COAPT incluiu o dobro de pacientes, tinham taxas mais altas de BNP (1043 vs. 800 ng/l) e IM mais graves (ORE médio = 40,5 mm² = IM importante vs. ORE médio = 31,0 mm² = IM moderada). Estas são causas potenciais da diferença observada nos resultados dos estudos, indicando que o TMVR seja mais benéfico nos pacientes com IM importante do que naqueles com IM moderada. Aparentemente os pacientes que mais se beneficiam com a redução do volume regurgitante são os que têm IM mais graves (GAASCH WH & MEYER TE, 2018).

Apesar de bons resultados observados nas publicações do TMVR, eles não são consensuais. Há que melhorar alguns aspectos na indicação dos procedimentos, na seleção dos pacientes, no desempenho dos dispositivos utilizados e na técnica de imagem visando maior uniformidade em estudos multicêntricos. Avanços têm sido observados, como em nova técnica para corrigir pequenos escapes residuais após o Mitraclip (NIKURA H et al, 2019) e novos dispositivos que permitam a substituição da valva mitral (COISNE A et al, 2019). Aguarda-se o avanço e o aperfeiçoamento das técnicas de reparo transcater da valva mitral para melhorar o prognóstico destes pacientes.

1.3.5 INSUFICIÊNCIA MITRAL NOS PACIENTES COM TAVI

Estudo chinês reviu os achados ecocardiográficos em 140.000 pacientes, estudando a prevalência das doenças valvares. Observou que a IM e a EAo mostravam aumento significativo dos casos com o aumento da faixa etária (HU P et al, 2017). NKOMO VT et al. (2006), em estudo populacional, também demonstraram a crescente prevalência de IM e EAo nas idades mais avançadas.

Assim, é esperado que os pacientes idosos com EAo importante, que serão tratados por TAVI, apresentem também IM.

IM está presente em aproximadamente dois terços dos pacientes com EAo; a IM pode ser secundária à EAo (funcional) ou primária, devida à patologia intrínseca do aparelho valvar mitral (orgânica) (TZIKAS A et al, 2009). IM moderada/importante tem sido observada em 19-33% dos pacientes submetidos ao TAVI (HEIKIMIAN G et al, 2012; TOGGWEILER S et al, 2012; BARBANTI M et al, 2013; BEDOGNI F et al, 2013; KHAWAJA MZ et al, 2014; MAVROMATIS K et al, 2017; FLORENTINO TM et al, 2017).

A influência prognóstica da IM moderada/importante na evolução dos pacientes com EAo importante submetidos ao TAVI é controversa. A maioria das publicações indica que a presença de IM moderada/importante por ocasião do TAVI prejudica o prognóstico após o implante, com maior mortalidade (McCARTHY FH et al, 2014; CHAKRAVARTY T et al, 2015; SANNINO A et al, 2014; SILBERMAN A et al, 2016; BEDOGNI F et al, 2013; TAKAGI H et al, 2015; MAVROMATIS K et al, 2017; ZAHN R et al, 2017; MURATORI M et al, 2019). TOGGWEILER S et al. (2012) observaram na evolução dos pacientes com IM moderada/importante a mortalidade aumentada precocemente (30 dias) em relação ao grupo com IM ausente/leve, mas não houve diferença significativa na evolução mais tardia, em 1 ano. Por outro lado, alguns estudos não comprovaram o prejuízo da IM pré-TAVI nos resultados evolutivos do procedimento (BARBANTI M et al, 2013; D'ONOFRIO A et al, 2013; SILBERMAN S et al, 2016).

Outro aspecto analisado na IM dos pacientes submetidos ao TAVI é o comportamento dos refluxos mitrais após o implante valvar aórtico. Do ponto de vista fisiopatológico, é fácil entender que o alívio da EAo com o TAVI, reduzindo a pós-carga ao VE, facilita o esvaziamento do VE para a aorta, diminuindo as pressões ventriculares e portanto alivia o refluxo mitral (TAYYARECI Y et al, 2016). Ratificando este conceito, a maioria dos estudos refere que o TAVI é acompanhado pela redução da IM no pós-procedimento precoce e tardio (SAHINARSLAN A et al, 2016; COSTANTINO MF et al, 2015; PERL L et al, 2015; HEKIMIAN G et al, 2012; GIORDANA F et al, 2013). Todavia, nem todos os

estudos encontraram este achado, havendo relato de manutenção da IM após o TAVI (BOERLAGE-VAN DIJK K et al, 2016; FOJT R et al, 2016).

A relação entre a variação observada na regurgitação mitral após o TAVI e o prognóstico destes pacientes não está ainda caracterizada. O raciocínio mais lógico seria que o TAVI bem sucedido contribuiria com a redução da IM, e isto sinalizaria para um bom prognóstico, com redução da mortalidade. Este comportamento foi observado nos estudos de MAVROMATIS K et al (2017) e TAYYARECI Y et al (2016). Por outro lado, outros investigadores observaram na maioria dos seus pacientes uma redução da IM, porém sem influência na mortalidade após a intervenção (BARBANTI M et al, 2013; SANNINO A et al, 2014; SILBERMAN S et al, 2016).

1.3.6 PERSPECTIVAS

Rápido desenvolvimento tem sido observado nas técnicas e nas aplicações do TAVI, com aprimoramento dos dispositivos e crescente expansão do método voltada a pacientes de menor risco. Há então evidências do TAVI vir a assumir o papel de principal tratamento da EAo, devendo serem valorizadas questões aparentemente secundárias na condução destes pacientes, como a coexistência com a IM. Espera-se que ao se estabelecer a influência deletéria da IM em alguns destes casos do TAVI, busque-se o apoio da Cardiologia Intervencionista para corrigir a IM com o MitraClip ou outras técnicas que venham a ser desenvolvidas, visando resultados futuros ainda mais promissores. Experiência bem sucedida neste sentido já foi publicada por OKADA et al (2018) após o implante de MitraClip para corrigir IM em paciente que havia sido submetido ao TAVI.

Observa-se então que várias dúvidas persistem em relação à participação da IM nos pacientes submetidos ao TAVI, com pontos que oferecem interpretações variadas aos seus achados e possibilidades diversas de valorização como informações prognósticas.

Em função das questões ainda não respondidas neste cenário da participação da IM nos pacientes submetidos ao TAVI, buscamos estudar grande população de pacientes do *Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese*

Aórtica por Cateter, avaliados de 2008 a 2015. Cabe salientar que apesar do rápido avanço tecnológico dos dispositivos do TAVI e da ampliação do leque de indicações do procedimento para pacientes de menor risco cirúrgico, nossa investigação continua importante porque envolve apenas aspectos fisiopatológicos das doenças valvares (EAo e IM), independente da prótese utilizada e do paciente tratado.

2 OBJETIVOS

1. Analisar a influência dos diferentes graus da Insuficiência Mitral basal no prognóstico dos pacientes com Estenose Aórtica importante submetidos ao Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica.

2. Avaliar o comportamento evolutivo da Insuficiência Mitral após o Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica, correlacionando-o com o prognóstico pós-procedimento.

3. Investigar os possíveis fatores preditores de melhora ou piora da Insuficiência Mitral nos pacientes submetidos ao Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica.

3 MÉTODOS

Apresentação conforme artigo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (anexo).

4 RESULTADOS

Apresentação conforme artigo anexo.

5 DISCUSSÃO

Apresentação conforme artigo anexo.



**RELATIONSHIP BETWEEN MITRAL REGURGITATION AND
TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION: A MULTI-
INSTITUTIONAL FOLLOW-UP STUDY**

Journal:	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>
Manuscript ID	ABC-2019-0772.R3
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Valvular Heart Diseases
Type of Study:	Multicenter Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.: Mitral regurgitation, TAVI, Predictors, Mortality	

SCHOLARONE™
Manuscripts

**RELATIONSHIP BETWEEN MITRAL REGURGITATION AND
TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION:
A MULTI-INSTITUTIONAL FOLLOW-UP STUDY**

ABSTRACT

Background: Mitral regurgitation (MR) is prevalent in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). There are some controversies about prognostic impact of MR in survival of TAVI patients

Objective: To examine the relationship between TAVI and MR in a patient population from the Brazilian TAVI Registry.

Methods: Seven hundred and ninety-five patients from the Brazilian TAVI Registry were divided at baseline, discharge, and follow-up according to their MR grade: absent/mild (AMMR) or moderate/severe (MSMR). They were subsequently regrouped according to their immediate and late changes in MR severity after TAVI: no change, improved, or worsened MR. Predictors and prognostic impact on baseline as well as changes in MR severity were analyzed. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Baseline MSMR was present in 19.3% of patients and was a predictor of increased late mortality. Immediately after TAVI, 47.4 % of cases improved to AMMR, predicted by a higher STS score and a higher grade of baseline aortic regurgitation. Upon follow-up, 9.2% of cases of AMMR worsened to MSMR, whereas 36.8% of cases of MSMR improved to AMMR. Lower baseline left ventricle ejection fraction (LVEF) and improvement in LVEF at follow-up were

predictors of MR improvement. Progressive worsening of MR upon follow-up was an independent predictor of higher late mortality after TAVI ($p = 0.005$).

Conclusions: Baseline MSMR predicts late mortality after TAVI. Lower LVEF and improved LVEF at follow-up predict MR improvement after TAVI. Progressive worsening of MR severity at follow-up is an independent predictor of late mortality, that is a rare finding in the literature.

Key words: mitral regurgitation; TAVI; predictors; mortality

INTRODUCTION

Approximately two-thirds of patients with severe symptomatic aortic stenosis (AS) and indication for surgical valve replacement present with some degree of mitral regurgitation (MR),¹ and in some cases, with an indication for double valve replacement surgery.² For patients undergoing isolated aortic valve replacement, moderate or severe MR may be associated with higher mortality rates, congestive heart failure, and subsequent mitral valve surgery.³

For those patients with severe AS and MR for whom surgery is not the ideal therapeutic choice, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) may be a suitable option.^{1,2} Since in some patients, a grade reduction may be expected, or subsequent transcatheter mitral valve intervention may be indicated, MR is generally not treated in this scenario.^{1,4} However, in the case of isolated aortic surgery, MR severity may decrease, remain unchanged, or even increase after TAVI.^{1,5} Although many studies consistently demonstrate that important MR at baseline is associated with poorer outcomes^{4,6}, information regarding the prognostic implications of changes in MR severity after TAVI is scarce⁷.

The aim of this study was to examine the relationship between TAVI and MR in a patient population from the Brazilian Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry.⁸ We hypothesized that moderate/severe MR (MSMR) at baseline and progressive deterioration of MR influences TAVI prognosis.

METHODS

Patients

The multicentric Brazilian TAVI registry is a voluntary participation registry, conducted since 2008 by the Brazilian Society of Interventional Cardiology, which aggregates the results of TAVI performed in 22 centers across Brazil. Patients were retrospectively and prospectively included in the registry since the first TAVI was performed in Brazil. The registry was approved by the Ethics Committee of the Albert Einstein Hospital, São Paulo, on Nov/10th/2010, and inserted at the “Plataforma Brasil” (a national and unified database of research records involving human beings). All prospectively included patients provided informed written consent.

Indication for TAVI was limited to groups of inoperable or high surgical risk patients with severe symptomatic AS or degenerated surgical bioprosthesis. The surgical mortality risk was estimated using the EuroScore9 and the Society of Thoracic Surgeons (STS) risk score.¹⁰ Details, definitions, and partial registry results were previously published.⁸ This study included patients treated between January 2008 and January 2015. Patients who had previously undergone mitral valve surgery, or patients who did not have adequate pre- and post-intervention echocardiographic records were excluded from the analysis. Follow-up was performed at medical visits with echocardiographic studies; the last follow-up echocardiogram was used to compare with baseline and discharge studies.

TAVI procedure

TAVI was performed using CoreValve prostheses (Medtronic, Minneapolis-MN, USA) by transfemoral and transsubclavian access, Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine-CA, USA) transfemoral and transapical access, and Inovare (Braile Biomédica, São José do Rio Preto-SP, Brazil) implanted only by transapical route. The procedure was performed according to standard techniques, previously described in detail.¹¹⁻¹³ The choice of access, type of anesthesia (general or sedation), and the use of intraoperative transesophageal echocardiography was left to the operator's discretion. After the intervention,

aspirin (100 mg once daily) and clopidogrel (300 mg as a loading dose and 75 mg once daily thereafter) were administered to the patients for a minimum of 30 days. A complete transthoracic echocardiogram of the patients was performed in the pre-, peri-, and post-intervention periods (if there was several echocardiograms, the last one was included). MR severity was defined as absent, mild, moderate, or severe according to the recommendations of the American Society of Echocardiography, integrating structural, Doppler, and quantitative parameters.¹⁴

Patients clinical data and echocardiograms were analyzed at baseline, hospital discharge, and late follow-up (mean follow-up time of 16.6 months). In each of these periods, the patients were separated according to their MR grade into two groups: one group included patients with absent or mild MR (AMMR), and the other included those with MSMR, as described in prior studies.^{2,15} Subsequently, patients were regrouped according to the change in MR severity after TAVI when comparing baseline, discharge, and follow-up periods: patients who showed no change in MR grade, those with worsened MR (from AMMR to MSMR), and those with improved MR severity (from MSMR to AMMR). Clinical and echocardiographic predictors of MR improvement/worsening were identified, and the relationship between changes in MR grade and mortality rates was analyzed.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation or median and range, while categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the data; normality of data distribution was accepted for most of the variables, with no compromise of other analysis. Associations in categorical variables between groups were assessed using Pearson's chi-square test. Continuous variables were analyzed using Student's t-test for independent samples or nonparametric Mann-Whitney test to compare groups defined by baseline MR grade (AMMR or MSMR). One-way analysis of variance (ANOVA) or non-parametric KruskalWallis test was used

to compare the groups defined by MR changes (no change, worsened, or improved). Survival probability was estimated by Kaplan-Meier curves. To analyze the effect of MR changes on survival time, non-adjusted and adjusted Cox proportional hazard regression models were adapted by including covariates with $p < 0.05$ in the non-adjusted models. Final models were assessed by stepwise backward likelihood ratio method considering a p -value < 0.05 for inclusion and exclusion criteria. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were presented for the final models. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients

Among the 819 patients included in the Brazilian TAVI Registry, 795 patients were included in this analysis. A patient flow diagram is shown in Figure 1, and patients' baseline clinical characteristics according to their baseline MR grade are detailed in Table 1. Prior to the procedure, MR was absent/mild in 642 patients (80.7%) and moderate/severe in 153 patients (19.3%). Patients with MSMR were older, presented with more comorbidities (renal failure, lower hemoglobin levels, pulmonary hypertension, atrial fibrillation, previous pacemaker implantation, more advanced heart failure grades), higher surgical risk scores, lower ejection fractions, larger LV diastolic diameters, more severe aortic regurgitation, smaller aortic valve areas, and lower aortic gradients.

CoreValve prostheses were implanted in 597 patients (73%) by transarterial accesses, Sapien XT in 200 patients (24%) (3 by transapical and 197 by transarterial approaches), and Inovare in 22 patients (3%), all by transapical access. At total, there were 770 patients who received the prostheses by its transarterial accesses, while 25 had a transapical access. Seven hundred and seventy nine patients (98%) had prostheses for native severe AS and 16 (2%) had valve-in-valve prosthesis for degenerated surgical bioprostheses.

Predictors for late mortality

According to the adjusted Cox regression model, peripheral vascular disease (HR 1.6; 95% CI, 1.11-2.32; $p = 0.012$), previous balloon aortic

valvuloplasty (HR 1.97; 95% CI, 1.25-3.11; $p=0.004$), and baseline MSMR (HR 1.50; 95% CI, 1.05-2.14; $p=0.027$) were independent baseline predictors of late mortality (mean follow-up time of 16.6 months and median follow-up of 12.4 months - 1st quartile: 2.6 and 3rd quartile: 24.7 months) in this population.

Changes in MR severity: pre-intervention versus discharge

After intervention, MR grade was compared between baseline and discharge in a total of 697 patients. TAVI did not change MR grade in comparison with baseline in 83.8% ($n=584$) of patients. MR severity worsened after TAVI in 8.7% ($n=49$) of patients with baseline AMMR but improved in 47.8% ($n=64$) of those with baseline MSMR (Figure 2).

There was a higher prevalence of renal failure in patients whose MR grade worsened after TAVI ($p=0.022$). Upon univariate analysis, a higher STS score ($p=0.013$) and a more severe baseline aortic regurgitation ($p=0.010$) were predictors of an improvement in MR severity. Other baseline echocardiographic data, as well as changes in parameters such as the left ventricular ejection fraction (LVEF) and aortic gradient between baseline and discharge, were not associated with either MR severity improvement nor worsening after TAVI (Table 2).

Changes in MR severity: discharge versus follow-up

After discharge, clinical and echocardiographic follow-up was performed in 488 patients, with a mean follow-up time of 16.6 ± 14.1 months (median follow-up: 12.4 months - 1st quartile: 2.6 and 3rd quartile: 24.7 months). Compared with discharge, there were no changes in MR severity in 86.4% ($n=422$) of the patients. Only 9.2% ($n=38$) of the patients with AMMR at discharge presented with worse MR severity grades, whereas 36.8% ($n=28$) of the patients with MSMR at discharge presented with an improvement to AMMR at the follow-up (Figure 2).

Lower baseline LVEF ($p=0.015$) was a predictor of late improvement of MR severity in the univariate analysis. In addition, a strong trend towards late improvement of MR severity was observed in patients with LVEF improvement

upon follow-up ($p=0.052$, Table 3). No predictive factors of late worsening of MR severity were identified.

Mortality

Changes in MR severity at baseline vs. discharge [both improvement (HR 1.17; 95% CI, 0.69–1.98; $p=0.56$) or worsening (HR 1.28; 95% CI, 0.70–2.32; $p=0.43$)] were not significant predictors of late mortality after TAVI, even when adjusted for survival determining factors such as baseline hemoglobin level (HR 0.89; 95% CI, 0.81–0.98; $p=0.013$), NYHA functional class III/IV CHF (HR 1.95; 95% CI, 1.14–3.34; $p=0.015$), and previous balloon aortic valvuloplasty (HR 2.19; 95% CI, 1.29–3.72; $p=0.004$). In a nonadjusted analysis, late changes in MR severity also did not impact mortality rates. However, when adjusted for factors that increased mortality in this period, such as NYHA functional class III/IV CHF (HR 2.6; 95% CI, 1.11–6.05; $p=0.026$) and previous balloon aortic valvuloplasty (HR 2.5; 95% CI, 1.31–4.83; $p=0.005$), the worsening of MR between discharge and follow-up periods, compared to unchanged MR, was strongly associated with an increased mortality risk (HR 2.74; 95% CI, 1.36–5.48; $p=0.005$) (Table 4). Kaplan-Meier curves demonstrating survival probabilities for each group from discharge to follow-up are shown in Figure 3.

DISCUSSION

In the present study, we observed the following: 1) baseline MSMR in patients undergoing TAVI was associated with age, the presence of comorbidities, and the severity of aortic stenosis; 2) baseline MSMR was a predictor of late mortality after TAVI; 3) approximately half of the patients with baseline MSMR presented with an improved MR severity immediately after TAVI, and in addition, 37% of patients with MSMR upon discharge presented with an improved MR at the late follow-up; 4) baseline moderate/severe aortic regurgitation was a predictor of immediate improvement of MSMR after TAVI; 5) patients who showed a progressive improvement in MR at the late follow-up after TAVI were those who presented with a lower baseline LVEF and improved LVEF after intervention; and finally 6) progressive worsening of MR severity at the late follow-up post-TAVI was an independent predictor of mortality; however, no predictor of this worsening was identified.

In corroboration with other studies, 20% of patients in the Brazilian TAVI Registry presented with baseline MSMR, and these patients had more serious comorbidities than those with less severe MR.^{11,15-19} However, there is some controversy in the literature concerning the prognostic value of baseline MSMR on patient mortality after TAVI. Some studies showed no correlation,^{15,18,20} whereas other publications demonstrated the influence of significant MR on early and/or late mortality,^{2,5,16,19-23} in particular an analysis of the US Transcatheter Valve Therapy Registry comprised of more than 4,000 patients.²² Similar to these later studies, our results also demonstrated that the presence of MSMR at baseline leads to an increased late mortality rate after TAVI.

According to the severity of MR there were four groups and they were analysed together in absent/mild MR and moderate/severe MR groups. It was done due to the small number of patients with severe MR (n= 20 patients, 2.4%). In the literature, all the studies related to MR in TAVI patients have moderate and severe MR analysed in only one group (moderate/severe MR) as we did.
2,3,5,7,15,20

The etiology of MR (organic/degenerative vs. functional) could not be defined based on our registry data. Vollenbroich et al.⁷ studied the influence of functional vs. degenerative MR on clinical outcome after TAVI. They had 36% of functional and 64% of degenerative MR among the patients with MSMR. Degenerative MR presented increased risk during long term follow-up after TAVI, in relation to functional MR. Muratori et al.³ also had organic MR more prevalent among MSMR patients that underwent TAVI. They showed a greater reduction of MR degree after TAVI in functional MR and a negative impact on long term follow-up for organic MR. Thus, the etiology of MR may influence the prognosis after TAVI but we could not study this topic in our population of patients.

Little information is available regarding the frequency and prognostic value of changes in MR severity after TAVI. As depicted in Figure 2, and in agreement with the findings of Boerlage-van Dijk et al.,²⁴ more than 80% of our patients presented with no change in their baseline MR grade at the late follow-up after TAVI. However, almost half of the patients with baseline MSMR presented with an improved MR grade immediately after TAVI. Among those without immediate

improvement, almost 40% improved at the late follow-up. Recent literature has suggested that pre-procedure MR severity improves after TAVI in 29–70% of patients, and in most cases, it is sustained at follow-up having a favorable impact on late mortality and re-hospitalization rates after TAVI.^{16,19,22-26} The absence of mitral annular calcification,^{17,27} functional (rather than degenerative) MR,^{6,21,27} absence of pulmonary hypertension,^{17,21,27} absence of AF,^{21,24,27} persistent left bundle branch block,²⁷ higher initial transaortic gradients,¹⁷ absence of concomitant coronary artery disease,²⁶ and the implantation of an Edwards-Sapien rather than CoreValve prosthesis²⁸ were identified as predictors of this improvement. We identified lower LVEF at baseline and an improvement of the LVEF after the intervention as predictors of MR improvement. These predictors were also identified by other authors,^{16,29,30} and can be explained by reverse left ventricular remodeling and the consequent reduction in the mitral valve complex stretching forces after TAVI. This explanation is supported by the previous demonstration that patients with improved MR severity after TAVI show a significant reduction in LV final diastolic volume and favorable mitral annular geometric changes after aortic intervention.³¹ The influence of reduction of LV final diastolic volume over the improvement of MR was also demonstrated by the association of moderate/severe baseline aortic regurgitation with early improvement of MR severity after TAVI that we demonstrated.

Brazilian TAVI Registry was planned to include most of TAVI procedures performed in Brazil, and as a sample of real world we included severe AS in native valve, the vast majority (98%), but also patients with degenerated surgical aortic bioprostheses (n= 16, 2% of patients). This could be considered a flaw in our patients selection but recent study by Akodad et al. has shown that valve-in-valve TAVI is as safe and feasible as TAVI in native AS, with no significant influence in the follow-up of such patients.³² This finding indicates that the inclusion of a small number of degenerated surgical bioprostheses should not affect our results and conclusions.

One of the most important findings in the present study was that progressive deterioration of MR has a negative impact on late mortality in patients undergoing TAVI. It is known that a significant portion of the patients who show an initial improvement in MR severity, both after surgical aortic valve replacement

and after TAVI, regress to baseline status if followed for more than 1 year.^{33,34} However, the finding that this MR worsening is an independent predictor of higher late mortality rates was seldom reported in the literature.²⁵ This finding could play an important role in future therapeutic strategies during TAVI follow-up. The MR worsening associated to increased mortality after TAVI does not indicate that MR treatment would conduct to improved evolution after TAVI, since it can be only an indication of heart failure progression. However associated percutaneous MR treatment has already been used for TAVI patients with good result³⁵, and this combined therapy could be an option in the future.

Limitations

The present study has some limitations. Due to the non-randomized nature of the study, there was no control group, and as the study design was observational, flaws in patient selection are possible. However, the TAVI Registry reflects the real-world practice in the Brazilian environment. The analysis was partially based on retrospective data and also included prospective data collection in most patients. Although echocardiographic criteria for MR quantification were defined by current guidelines, there is no core lab for echocardiographic evaluation, and therefore, it may be subject to inter-observer variation. The MR cases were separated according to severity, but their etiology (organic vs functional) could not be defined based on the registry data. The duration of late follow-up had a large variation, since patients were continuously included from 2008 to 2015; thus, some patients had a longer time to experience remodeling changes after TAVI. Finally, a non-negligible portion of patients was lost during echocardiographic follow-up.

CONCLUSIONS

The Brazilian TAVI Registry is the greatest series of TAVI in South America, includes the first procedure carried out in the country, and has the longest follow-up of such patients. The TAVI Registry reflects the real-world practice in the Brazilian environment. From our study, it is evident that baseline MSMR was a predictor of a higher late mortality rate after intervention. Most of the patients with baseline MSMR, especially those with a lower baseline LVEF and those who showed progressive improvement in the LVEF, showed an

improved MR grade at the follow-up. A progressive worsening of MR severity after TAVI resulted in a higher late mortality rate, and it should be considered in the future care of these patients.

REFERENCES

1. Barbanti M, Dvir D, Tan J, Webb J. Aortic stenosis and mitral regurgitation: implications for transcatheter valve treatment. *Eurointervention*. 2013;9:S69–S71.
2. McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC, et al. Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98:1267–1273.
3. Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Ghulam AS, Gripari P, Fabbionchi F et al. Mitral valve regurgitation in patients undergoing TAVI: Impact of severity and etiology on clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2019; doi:10.1016.
4. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R, Antunes M. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 44:32–40.
5. Florentino TM, Le Bihan D, Abizaid AAC, Cedro AV, Corrêa AP, Santos ARM. Primary mitral valve regurgitation outcome in patients with severe aortic stenosis 1 year after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Echocardiographic Evaluation. *Arq Bras Cardiol* 2017;109:148-155
6. Takagi H, Umemoto T, for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Coexisting Mitral Regurgitation Impairs Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:2270–2276.
7. Vollenbroich R, Stortecky S, Praz F, et al. The impact of functional vs degenerative mitral regurgitation on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. 2017;184:71–80.

8. Brito FS Jr, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:E153–162.
9. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9–13.
10. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1856–1864.
11. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363:1597–1607.
12. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1972–1981.
13. Gaia DF, Breda JR, Duarte Ferreira CB, et al. New Braile Inovare transcatheter aortic prosthesis: clinical results and follow-up. *EuroIntervention*. 2015;11:682–689.
14. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.
15. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, et al. Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Investigators. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER valve) trial Cohort A. *Circulation*. 2013;128:2776–2784.
16. Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, et al. Meta-Analysis of the Impact of Mitral Regurgitation on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115:942–949.

17. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2068–2074.
18. D'Onofrio A, Gasparetto V, Napodano M, et al. Impact of preoperative mitral valve regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:1271–1276.
19. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:875–882.
20. Silberman S, Fink D, Butnaru A, Balkin J, Almagor Y, Tauber R et al. Untreated Mitral Regurgitation does not affect survival of elderly patients undergoing TAVI. *J Heart Valve Dis*. 2016;25:46-50
21. Bedogni F, Latib A, De Marco F, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System: a multicenter registry. *Circulation*. 2013; 128:2145–2153.
22. Mavromatis K, Thourani VH, Stebbins A, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2017; 104:1977–1986.
23. Zahn R, Werner N, Gerckens U, et al. Five-year follow-up after transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic stenosis. *Heart*. 2017;103:1970–1976.
24. Boerlage-van Dijk K, Wiegerinck EM, Takama T, et al. Mitral regurgitation prior to transcatheter aortic valve implantation influences survival but not symptoms. *Int J Cardiol*. 2016;204:95–100.
25. Khawaja MZ, Williams R, Hung J, et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100:1799–1803.

- 26.Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun D, et al. Mitral regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien prosthesis: mechanisms and early postprocedural changes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:160–165.
- 27.Catalá P, Amat-Santos IJ, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, Cortés C, San Román JA. The Multivalvular Score for Predicting the Outcome of Mitral Regurgitation in Aortic Stenosis Patients Treated With TAVI: Prospective Validation. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:781-783
- 28.Giordana F, Capriolo M, Frea S, et al. Impact of TAVI on mitral regurgitation: a prospective echocardiographic study. *Echocardiography.* 2013;30:250–257.
- 29.Fojt R, Moťovská Z, Budera P, Malý M, Straka Z. Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol.* 2016;67:526–530.
- 30.Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:43-49.
- 31.Tayyareci Y, Dworakowski R, Kogoj P, et al. Impact of mitral geometry and global afterload on improvement of mitral regurgitation after trans-catheter aortic valve implantation. *Echo Res Pract.* 2016;3:71–78.
- 32.Akodad M, Meilhac A, Lefèvre T et al. Hemodynamic performances and clinical outcomes in patients undergoing valve-in-valve versus native transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2019;124:90-97
- 33.Hawkins R, Ailawadi G. Invited Commentary about Coexisting Mitral Regurgitation Impairs Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:2276–2277.
- 34.Costantino MF, Dores E, Innelli P, et al. The beneficial effects of TAVI in mitral insufficiency. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:49–56.

35. Okada A, Kanzaki H, Amaki M, Kataoka Y, Miyamoto K, Hamatani Y et al. Successful treatment of mitral regurgitation after transapical transcatheter aortic valve implantation by percutaneous edge-to-edge mitral valve repair (MitraClip)- The first combination therapy performed in Japan. Intern Med 2018;57:1105-1109.

Table 1. Baseline characteristics of the patients and comparison of the groups defined by baseline MR dysfunction (n=795)

Characteristic	Whole Population (n=795)	According to baseline MR dysfunction		p value*
		Absent/mild (n=642)	Moderate/severe (n=153)	
Age (years)	81.5 ± 7.3	81.2 ± 7.5	83.1 ± 6.6	0.002
Male	389 (48.9)	313 (48.8)	76 (49.7)	0.838
Coronary artery disease	465 (58.4)	375 (58.4)	90 (58.8)	0.926
Previous myocardial infarction	117 (14.7)	99 (15.4)	18 (11.8)	0.251
Peripheral vascular disease	136 (17.1)	118 (18.4)	18 (11.8)	0.051
Stroke/TIA	63 (7.9)	50 (7.8)	13 (8.5)	0.771
Diabetes	253 (31.8)	206 (32.1)	47 (30.7)	0.744
Systemic arterial hypertension	601 (75.5)	484 (75.4)	117 (76.5)	0.780
Renal failure	615 (77.3)	485 (75.5)	130 (85.0)	0.012
Preprocedural pacemaker	81 (10.2)	57 (8.8)	24 (15.6)	0.012
Hemoglobin (mg/dl)	11.8 ± 1.7	11.8 ± 1.8	11.5 ± 1.6	0.045
Pulmonary hypertension	176 (22.1)	133 (20.7)	43 (28.1)	0.048
NYHA functional class III or IV	648 (81.5)	511 (79.6)	137 (89.5)	0.004
Atrial fibrillation	106 (13.3)	78 (12.3)	28 (18.5)	0.044
EuroScore mortality	16 (17.6)	15.2 (16.6)	21.1 (17.5)	0.001
STS score mortality	7.2 (10.5)	6.6 (9.9)	10.9 (12)	<0.001
Moderate/severe baseline aortic regurgitation	95 (11.9)	60 (10.9)	35 (23.0)	<0.001
Previous balloon aortic valvuloplasty	50 (6.2)	36 (5.6)	14 (9.2)	0.105
Baseline EF (%)	58.7 ± 14.9	60.1 ± 14.4	53.2 ± 16.0	<0.001
Baseline LV diastolic diameter (mm)	50.8 ± 9.4	50.2 ± 8.8	53.4 ± 10.3	0.001
Baseline aortic valve area (cm ²)	0.66 ± 0.19	0.67 ± 0.19	0.63 ± 0.19	0.016
Baseline mean aortic gradient (mmHg)	49.3 ± 16.0	50.1 ± 15.7	46.3 ± 16.5	0.010
Baseline peak aortic gradient (mmHg)	81.0 ± 24.8	82.3 ± 24.6	76.0 ± 25.0	0.005

Results described by frequency (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile range)

*Student t-test for independent samples or non-parametric Mann-Whitney test (quantitative variables) or Chi-square test (categorical variables), p < 0.05

TIA: transient ischemic attack, NYHA: New York Heart Association, STS: Society of Thoracic Surgeons, LV: left ventricle, EF: ejection fraction, MR: mitral regurgitation

Table 2. Comparison of the groups defined by changes in MR severity: baseline vs. discharge after TAVI (n=697)

Characteristic	Changes in MR severity at baseline vs. discharge			p value*
	Unchanged n=584	Worsened n=49	Improved n=64	
Age (years)	81.3 ± 7.5	82.4 ± 5.5	81.9 ± 6.7	0.559
Male	294 (50.3)	21 (42.9)	31 (48.4)	0.590
Coronary artery disease	332 (56.8)	35 (71.4)	38 (59.4)	0.136
Previous myocardial infarction	90 (15.4)	7 (14.3)	7 (10.9)	0.629
Peripheral vascular disease	106 (18.2)	10 (20.4)	6 (9.4)	0.184
Stroke/TIA	49 (8.4)	4 (8.2)	5 (7.8)	0.986
Diabetes	187 (32.0)	13 (26.5)	20 (31.2)	0.728
Systemic arterial hypertension	429 (73.5)	40 (81.6)	51 (79.7)	0.279
Renal failure	444 (76.0)	44 (89.8)	55 (85.9)	0.022
Hemoglobin (mg/dl)	11.8 ± 1.8	12.0 ± 1.7	11.5 ± 1.5	0.374
Pulmonary hypertension	130 (22.3)	8 (16.3)	17 (26.6)	0.431
NYHA functional class III or IV	471 (80.7)	39 (79.6)	55 (85.9)	0.570
Atrial fibrillation	73 (12.7)	8 (16.3)	10 (15.6)	0.642
EuroScore mortality	15.6 (17)	17.4 (15.7)	21.1 (17.9)	0.124
STS score mortality	6.9 (10.2)	9.5 (14.5)	11.5 (12.1)	0.013
Moderate/severe baseline aortic regurgitation (AR)	69 (11.9)	5 (10.9)	16 (25.4)	0.010
Previous balloon aortic valvuloplasty	33 (5.7)	3 (6.1)	7 (10.9)	0.309
Baseline EF (%)	59.2 ± 15.0	55.3 ± 15.5	57.3 ± 14.7	0.160
Baseline LV diastolic diameter (mm)	50.8 ± 9.0	51.2 ± 11.0	52.4 ± 10.0	0.430
Baseline aortic valve area (cm ²)	0.67 ± 0.19	0.67 ± 0.17	0.63 ± 0.20	0.360
Baseline aortic mean gradient (mmHg)	49.5 ± 16.0	46.3 ± 12.6	49.5 ± 19.2	0.434
Baseline aortic peak gradient (mmHg)	80 (33)	75 (34.5)	78 (37.5)	0.324
Difference baseline-discharge EF (%)	1 (10)	1 (16.3)	3 (10)	0.314
Difference baseline-discharge aortic mean gradient (mmHg)	-39.6 ± 16.1	-39.7 ± 12.9	-37.5 ± 23.0	0.686
Difference baseline-discharge aortic peak gradient	-63.1 ± 24.9	-60.3 ± 22.3	-56.6 ± 34.2	0.174

Results described by frequency (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile range)

*One-way ANOVA or non-parametric Kruskal-Wallis test (quantitative variables) or Chi-square test (categorical variables), p < 0.05

TIA: transient ischemic attack, NYHA: New York Heart Association, STS: Society of Thoracic Surgeons, LV: left ventricle, EF: ejection fraction, MR: mitral regurgitation, TAVI: transcatheter aortic valve implantation

Table 3. Comparison of the groups defined by changes in MR severity: discharge after TAVI vs. follow-up periods (n=488)

Characteristic	Changes in MR severity at discharge vs. follow-up (mean=16.6 months)			p value*
	Unchanged n=422	Worsened n=38	Improved n=28	
Age (years)	81.1 ± 7.3	81.7 ± 6.4	83.9 ± 6.6	0.119
Male	216 (51.2)	15 (39.5)	13 (46.4)	0.356
Coronary artery disease	238 (56.4)	25 (65.8)	19 (67.9)	0.287
Previous myocardial infarction	61 (14.5)	7 (18.4)	6 (21.4)	0.538
Peripheral vascular disease	73 (17.3)	6 (15.8)	6 (21.4)	0.830
Stroke/TIA	27 (6.4)	4 (10.5)	2 (7.1)	0.659
Diabetes	128 (30.3)	13 (34.2)	10 (35.7)	0.755
Systemic arterial hypertension	306 (72.5)	27 (71.1)	21 (75.0)	0.938
Renal failure	323 (76.5)	30 (78.9)	26 (92.9)	0.131
Hemoglobin (mg/dl)	11.8 ± 1.7	11.8 ± 1.7	11.8 ± 2.0	0.968
Pulmonary hypertension	85 (20.1)	9 (23.7)	11 (39.3)	0.055
NYHA functional class III or IV	347 (82.2)	28 (73.7)	24 (85.7)	0.365
Atrial fibrillation	50 (12.0)	7 (18.4)	5 (17.9)	0.407
EuroScore mortality	15.2 (15.8)	19.8 (20)	18.4 (21.2)	0.077
STS score mortality	7 (10.7)	10.9 (13.2)	10.6 (8.2)	0.254
Moderate/severe baseline aortic regurgitation	54 (13.1)	6 (16.2)	3 (11.1)	0.825
Previous balloon aortic valvuloplasty	28 (6.6)	3 (7.9)	1 (3.6)	0.744
Baseline EF (%)	58.6 ± 15.3	59.0 ± 14.5	49.8 ± 16.5	0.015
Baseline LV diastolic diameter (mm)	50.6 ± 8.0	51.4 ± 9.0	51.8 ± 8.0	0.569
Baseline aortic valve area (cm ²)	0.66 ± 0.19	0.70 ± 0.14	0.62 ± 0.23	0.317
Baseline aortic mean gradient (mmHg)	50.5 ± 16.3	46.0 ± 14.4	45.7 ± 14.4	0.104
Discharge EF (%)	60.4 ± 13.4	61.4 ± 12.7	55.3 ± 15.3	0.117
Discharge LV diastolic diameter (mm)	50.4 ± 9.0	51.8 ± 9.0	51.6 ± 8.0	0.642
Discharge mean gradient (mmHg)	10.2 ± 6.1	9.2 ± 7.9	7.6 ± 3.7	0.131
Discharge aortic peak gradient (mmHg)	18 (11)	15.5 (12.5)	15 (8.5)	0.068
Difference baseline-follow-up EF (%)	0 (11)	-2 (14)	2 (16)	0.052
Difference baseline-follow-up mean gradient (mmHg)	0 (5)	0 (7)	2 (5)	0.212
Difference baseline-follow-up peak gradient (mmHg)	0 (9)	-2 (9.8)	1 (9)	0.170
Moderate / severe residual aortic regurgitation	34 (8.0)	2 (5.4)	1 (3.5)	0.540

Results described by frequency (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile range)

*One-way ANOVA or non-parametric Kruskal-Wallis test (quantitative variables) or Chi-square test (categorical variables), p < 0.05

TIA: transient ischemic attack, NYHA: New York Heart Association, STS: Society of Thoracic Surgeons, EF: ejection fraction, MR: mitral regurgitation, TAVI: transcatheter aortic valve implantation

Table 4. Impact of the groups defined by the changes in MR severity: baseline-discharge and discharge-follow-up and general mortality

	Mean time (months)	Deaths (%)	Non-adjusted		Adjusted**	
			HR (95% CI)	p value*	HR (95% CI)	p value*
Baseline-discharge MR						
Unchanged (reference)	54.6	24,5	1		1	
Worsening	44.0	28.6	1.21 (0.68 – 2.14)	0.512	1.28 (0.70–2.32)	0.426
Improvement	35.1	25.0	1.03 (0.61 – 1.73)	0.912	1.17 (0.69–1.98)	0.561
Discharge-follow-up MR						
Unchanged (reference)	68.1	16.9	1		1	
Worsening	51.3	28.2	1.61 (0.85 – 3.04)	0.141	2.74 (1.36 – 5.48)	0.005
Improvement	50.5	18.8	1.42 (0.62 – 3.29)	0.408	1.48 (0.62 – 3.50)	0.377

*Cox Regression Model (stepwise backward LR) and Wald test, $p < 0.05$

**Baseline-discharge mitral dysfunction: adjusted for baseline hemoglobin level, NYHA functional class and previous balloon aortic valvuloplasty;

**Discharge-follow-up mitral dysfunction: adjusted for NYHA functional class and previous balloon aortic valvuloplasty

MR: mitral regurgitation, HR, hazard ratio, CI: confidence interval

FIGURE LEGENDS

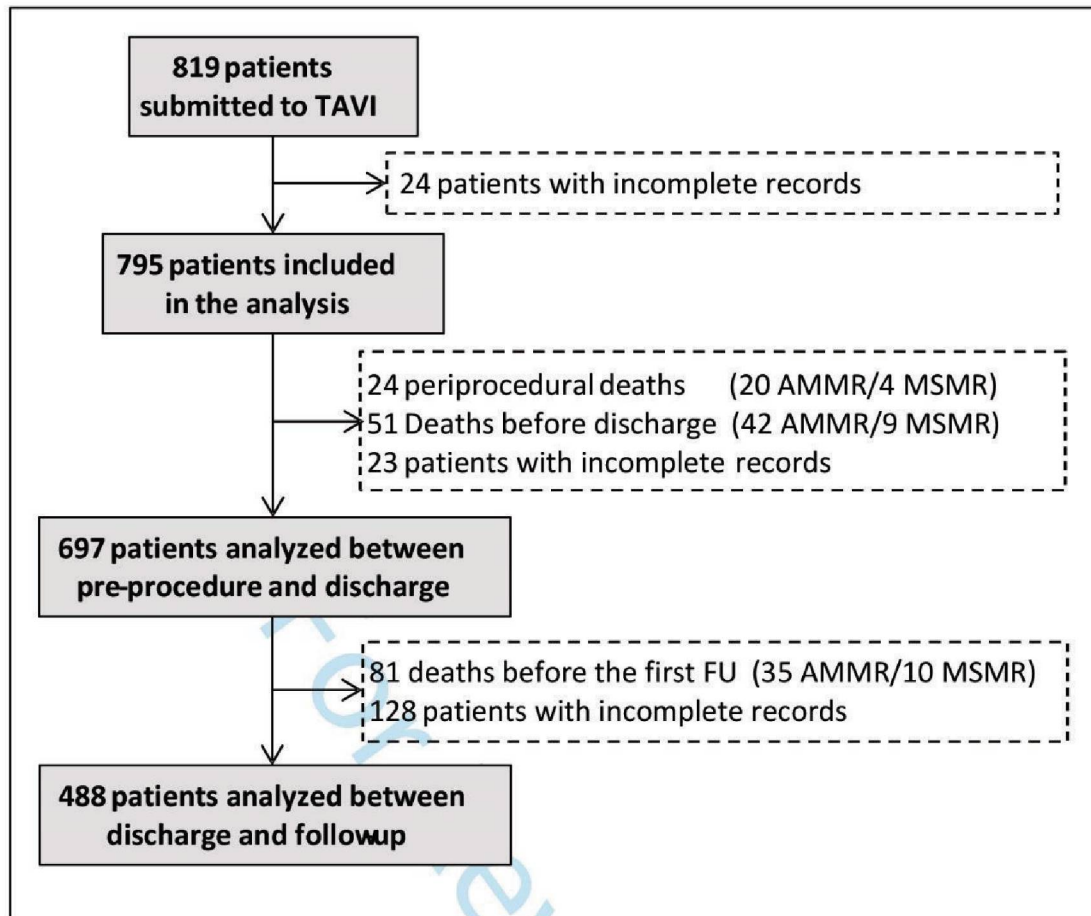
Figure 1. Patient flow diagram. This flow chart specifies the mortality rate in the AMMR and MSMR groups. Note that the mortality rate before discharge includes the peri-procedural mortality.

“Incomplete records” are related to the absence of good echocardiograms for analysis. AMMR: absent/mild mitral regurgitation; MSMR: moderate/severe mitral regurgitation; FU: follow up

Figure 2. Changes in mitral regurgitation (MR) severity: baseline, discharge, and follow-up periods. This includes patients with complete echocardiography data in all three periods: Baseline: n = 795; Discharge: n = 697; Follow-up: n = 488.

***Variation of MR grade when comparing baseline to the last follow-up for the whole population, excluding deaths and incomplete records.*

Figure 3. Kaplan-Meier curves with survival probabilities from discharge to follow-up periods for groups with improvement, unchanged and worsening of Mitral Regurgitation (MR) after TAVI (n = 488). *Cox Regression Models comparing Unchanged MR to Worsening of MR: $p=0.005$; comparing Unchanged MR to Improvement of MR: $p=0.377$.*

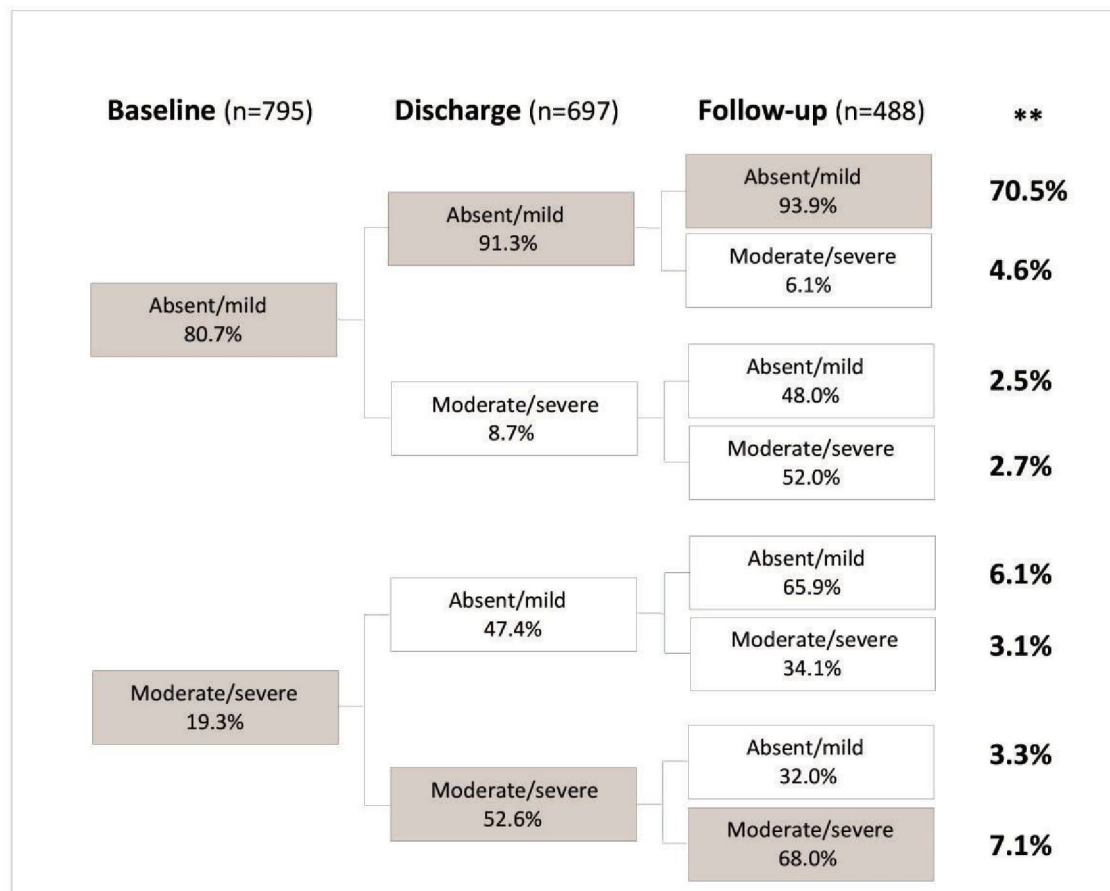
Figure 1. Patients flow diagram

This flow chart specifies mortality in the groups: AMMR and MSMR.

Note that the mortality before discharge includes the periprocedural mortality.

AMMR: absent/mild mitral regurgitation; MSMR: moderate/severe mitral regurgitation; FU: follow up

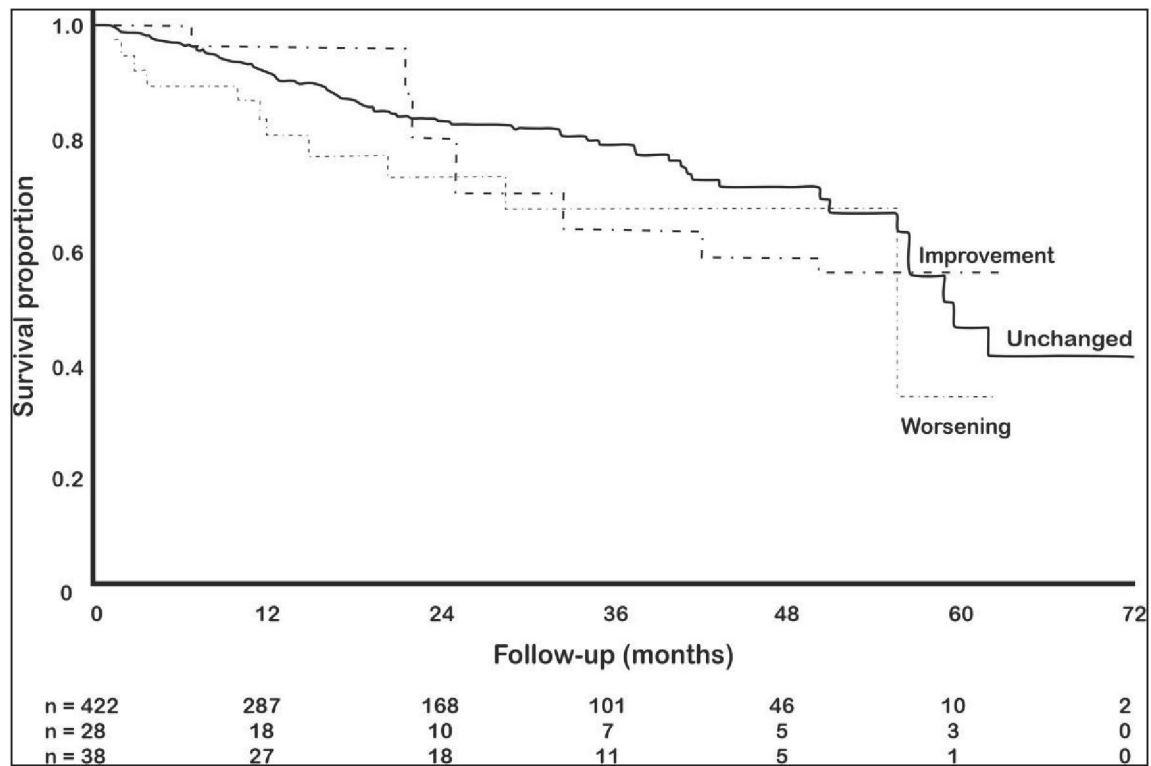
Figure 2. Changes in MR severity: baseline, discharge and follow-up periods*



*Percentage refers only to patients with complete echocardiography data in all three periods.

**Percentages on the right describe the variation of MR grade: comparing baseline to the last follow-up for the whole population, excluding deaths and incomplete records.

Figure 3 Kaplan-Meier curves with survival probabilities from discharge to follow-up periods for groups with improvement, unchanged and worsening of Mitral Regurgitation (MR) after TAVI (n = 488).



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi uma experiência interessante trabalhar com esta grande coorte de pacientes submetidos ao TAVI, provenientes do Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter. Trata-se de um registro que realmente reflete o mundo real da Cardiologia Intervencionista brasileira, com seus prós e contras, sem seleção de pacientes, mas seguindo as diretrizes internacionais para aplicação do método.

Assim, foram utilizadas diversas próteses (CoreValve, Sapien XT, Inovare), variadas vias de acesso (transfemoral, transaórtico, transsubclávia, transapical), intervenções em valvas nativas e próteses biológicas aórticas, graus variados de insuficiência aórtica associada. Estas variações muitas vezes seriam não usuais em estudos prospectivos e randomizados, visando definir situações mais específicas e detalhadas da doença, mas sem dúvida a ampla abrangência técnica observada neste Registro tem valor para auxiliar a aplicação clínica deste método consolidado na Cardiologia.

Da mesma forma, a população observada nesta coorte, tratada entre 2008 e 2015, seguia critérios mais rigorosos de admissão, primariamente considerados inoperáveis ou com risco cirúrgico extremamente alto. A média etária é $81,5 \pm 7,3$ anos, 58,4% com doença coronariana associada, 77,3% com insuficiência renal, 81,5% em NYHA classes III/IV, escores de risco cirúrgico elevados (EuroSCORE e STS-PROM). Nesta época os estudos comparavam a intervenção com o TAVI em relação aos pacientes com tratamento clínico, sem lhes oferecer outro tipo de intervenção.

A evolução das próteses e a expansão das indicações baseadas em pesquisas muito bem desenhadas, têm sido espantosas! Atualizou-se a comparação do desempenho do TAVI, agora em relação aos pacientes submetidos à cirurgia. Quando já havíamos encerrado a inclusão dos pacientes em nosso estudo, passou-se a aplicar o método para pacientes com risco intermediário (LEON MB et al, 2016; REANDON MJ et al, 2017). Mais recentemente, ampliou-se a indicação do procedimento para pacientes com baixo risco cirúrgico, com menor idade, e, portanto, levando a melhores resultados com menores taxas de mortalidade (Figura 9) (MACK MJ et al, 2019; POPMA JJ et al, 2019). No estudo PARTNER 3 (MACK MJ et al, 2019) os resultados com TAVI foram melhores que os cirúrgicos, o que realmente indica uma revolução nos hábitos de conduzir o paciente com EAo.

Todavia, salientamos novamente que apesar de toda a mudança observada no cenário do paciente com EAo calcificada importante, esta rápida evolução (ou Revolução!) não diminui o valor de nossa pesquisa que estuda a relação da IM com a EAo. Apesar da melhoria das próteses e dos pacientes, continuará existindo um alto percentual dos pacientes com EAo portando também a IM. Então já saberemos que a IM moderada/importante basal, será

um indicativo de maior risco pós-operatório, e isto poderá acarretar condutas terapêuticas ajustadas. Saberemos que a FEVE reduzida poderá até auxiliar na diminuição da IM após a intervenção, e se a FEVE for se recuperando, melhor ainda para a IM e para o paciente! Saberemos que a piora progressiva da IM no seguimento tardio é um mau sinal, e isto poderá sinalizar para uma intervenção também na valva mitral (MitraClip? Algum novo dispositivo?).

Entendemos que participar deste cenário científico em ebulição ajuda nosso crescimento acadêmico e, esperamos, o atendimento de nossos pacientes com Estenose Aórtica.

7. CONCLUSÕES

1. Pacientes com Insuficiência Mitral Moderada/Importante (IMMI) basal apresentam maior mortalidade após Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI), em relação aos pacientes com IMAL.
2. Em torno de 50% dos pacientes com IMMI basal apresentam melhora ecocardiográfica do grau de insuficiência mitral imediatamente após o TAVI; na evolução tardia houve melhora adicional em 30% dos pacientes;
3. São preditores de melhora do grau de IM: presença de insuficiência aórtica moderada/importante (basal), pior fração de ejeção (basal), havendo forte associação com a melhora evolutiva da FEVE;
4. Piora progressiva da IM no seguimento tardio pós-TAVI é um preditor independente de mortalidade.

REFERÊNCIAS

- Adams DH**, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.
- Afilalo J**, Alexander KP, Mack MJ et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 747-762.
- Alfieri O**, Maisano F, De Bonis M et al. The Double orifice technique in mitral valve repair: a single solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674-681.
- Amato MCM**. Evolução das idéias, in Amato MCM; *Cardiopatias Valvares*. 1998 São Paulo, Roca, 3-4.
- Amato MCM**, Moffa PJ, Werner KE et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86:381-386.
- Asgar AW**, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 1231-1248.
- Barbanti M**, Webb JG, Hahn RT et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. Insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation* 2013;128:2776-2784.
- Barbosa PJB**, Müller RE, Latado AL et al. Diretrizes Brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93 (3supl.4):1-18.
- Baumgartner H**, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
- Bedogni F**, Latib A, De Marco F et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System. A multicenter registry. *Circulation* 2013;128: 2145-2153
- Boerlage-van Dijk K**, Wiegerinck EMA, Takama T et al. Mitral regurgitation prior to transcatheter aortic valve implantation influences survival but not symptoms. *Int J Cardiol* 2016;204:95-100
- Braghiroli J**, Kapoor K, Thielhelm TP et al. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovas Diagn Ther* 2020;10: 59-71.

Brecker SJD & Aldea GS. Choice of intervention for severe calcific aortic stenosis. *UpToDate*, junho 2020:1-15.

Brito Jr FS, Carvalho LA, Sarmento-Leite R et al. Outcomes and predictors of mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results of the Brazilian Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85: E153-162.

Carabello BA. Mitral valve disease. *Curr Probl Cardiol* 1993;18: 423-478.

Carabello BA & Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373:956-966.

Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H et al. Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015;115:942-949.

Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980;99:419-424.

Coisne A, Pontana F, Tchétché D et al. Transcatheter mitral valve replacement: factors associated with screening success and failure. *Eurointervention* 2019;15:e983-e989.

Corin WJ, Sütsch G, Murakami T et al. Left ventricular function in chronic mitral regurgitation: preoperative and postoperative comparison. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 113-121.

Costantino MF, Doros E, Innelli P et al. The beneficial effects of TAVI in mitral insufficiency. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;30: 49-56

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al., Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. First human case description. *Circulation* 2002;106:3006-3008.

D'Onofrio A, Gasparetto V, Napodano M et al. Impact of preoperative mitral valve regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:1271-1276.

Dweck MR, Jones C, Joshi NV et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012; 125:76-86

Eveborn GW, Schirmer H, Heggeund G et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart* 2013;99:396-400.

Feldman T, Foster E, Glower DD et al (EVEREST II Investigators). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-406.

Figulla HR, Franz M, Lauten A. The history of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) – A personal view over 25 years of development. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;21: 398-403.

Florentino TM, Le Bihan D, Abizaid AAC et al. Primary mitral valve regurgitation outcome in patients with severe aortic stenosis 1 year after transcatheter aortic valve implantation: Echocardiographic evaluation. *Arq Bras Cardiol* 2017;109:148-155.

Fojt R, Motovska Z, Budera P et al. Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol* 2016;67: 526-530

Fox CS, Guo CY, Larson MG et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006; 97:1502-1505.

Freeman RV & Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111:3316-3326.

Gaasch WH & Meyer TE. Secondary mitral regurgitation (part 2): deliberations on mitral surgery and transcatheter repair. *Heart* 2018;104:639-643.

Gabbay U & Yosefy C. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review. *Int J Cardiol* 2010;143,113-118.

Giordana F, Capriolo M, Frea S et al. Impact of TAVI on mitral regurgitation: A prospective echocardiographic study. *Echocardiography* 2013;30:250-257.

Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun et al. Mitral regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien Prosthesis: Mechanisms and early postprocedural changes. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:160-165.

Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 1200-54.

Hu P, Liu XB, Liang J et al. A hospital-based survey of patients with severe valvular heart disease in China. *Int J Cardiol* 2017;231:244-247.

Hurst JW, Rackley CE, Becker AE. Cardiopatia valvular, in Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR. *Atlas do Coração* 1990, Ed. Manole:4.2-4.57

Iung B, Cachier A, Baron G et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis. Why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26: 2714-2720.

Jones EC, Devereux RB, Roman MJ et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87: 298-304

Kang DH, Park SJ, Lee SA et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;382:111-9.

Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of patients with aortic valve stenosis. *Mayo Clin Proc* 2018;93:488-508

Katz R, Budoff MJ, Takasu J et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes* 2009; 58:813-819.

Khawaja MZ, Williams R, Hung J et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis. *Heart* 2014;100:1799-1803.

Lazkani M, Singh N, Howe C et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20: 57-69

Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597-1607.

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH et al. Transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.

Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 2174-2182.

Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.

Mas-Peiro S, Fichtlscherer S, Walther C et al., Current issues in transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis* 2020;12:1665-1680

Mavromatis K, Thourani VH, Stebbins A et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1977-1986.

McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC, et al, Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2014;98: 1267-1273

Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103:1522-1528.

Muratori M, Fusini L, Tamborini G et al. Mitral valve regurgitation in patients undergoing TAVI: Impact of severity and etiology on clinical outcome. *Int J Cardiol* 2019; doi:10.1016

Nashef SA, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;16: 9-13

Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O et al. Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. 2014;64: 875-884.

Nikura H, Bae R, Gössl M et al. Transcatheter therapy for residual mitral regurgitation after MitraClip therapy. *Eurointervention* 2019;15:e491-e499.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC Focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(2):252-289.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-e643.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. Burden of valvular heart disease: a populational-based study. *Lancet* 2006;368: 1005-1011.

Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al. (MITRA-FR Investigators). Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-2306

O'Gara PT, Calhoon JH, Moon MR et al. Transcatheter therapies for mitral regurgitation: a professional society overview from the American College of Cardiology, the American Association for Thoracic Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Foundation and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:840-852.

Okada A, Kanzaki H, Amaki M et al. Successful treatment of mitral regurgitation after transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation by percutaneous edge-to-edge mitral valve repair (MitraClip). The first combination therapy performed in Japan. *Intern Med* 2018;57:1105-1109.

Osman M, Ghaffar YA, Saleem M et al. Meta-analysis comparing transcatheter aortic valve implantation with balloon versus self expandable valves. *Am J Cardiol* 2019;124:1252-1256

Otto CM & Bonow RO. Valvular heart disease, in Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Brauwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. 2015 Saunders, 1446-1513.

Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262-2270..

Owens DS, Katz R, Takasu J et al. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010; 105:701-708.

Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005; 111:3290-3295.

Pereira JJ, Balaban K, Lauer MS et al. Aortic valve replacement in patients with mild or moderate aortic stenosis and coronary bypass surgery. *Am J Med* 2005;118:735-742.

Perl L, Vaturi M, Assali A et al. The impact of transcatheter aortic valve implantation on mitral regurgitation regression in high-risk patients with aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2015;24:439-444.

Pibarot P & Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034-1048.

Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1872-1881

Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding valve in low risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1965-

Queiroga-Lopes MAC, Nascimento BR, Oliveira GMM. Tratamento da estenose aórtica do idoso no Brasil: Até quando podemos esperar? *Arq Bras Cardiol* 2020; 114(2):313-318.

Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients (SURTAVI). *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.

Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD et al. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1992;117: 50-52.

Roberts WC & Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 111:920-925.

Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121:151-156.

Ross J Jr & Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38:61-67.

Sahinarslan A, Vecchio F, MacCarthy P et al. Dynamics of concomitant functional mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing TAVI. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:477-484

Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4.839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2014;114: 875-882.

Shah SP, Kumar A, Draper TS et al. Hypertension in patients with severe aortic stenosis: emphasis on antihypertensive treatment and the risk of syncope. *Curr Hypertens Rev* 2014; 10:149-154.

Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75: 1856-1864

Silberman S, Fink D, Butnaru A et al. Untreated mitral regurgitation does not affect survival of elderly patients undergoing TAVI. *J Heart Valve Dis* 2016;25: 46-50.

Singh JP, Evans, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83: 897-902.

Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.

Smith JG, Luk K, Schulz CA et al. Association of LDL cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014; 312:1764-1771.

Steiner JM, Cooper S, Kirkpatrick JN. Palliative care in end-stage valvular heart disease. *Heart* 2017; 103:1233-1237.

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-634.

Stone GW, Lindenfeld J Abraham WT et al. (COAPT Investigators) Transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379: 2297-2318.

Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J* 2009; 30:2044-2053.

Takagi H & Umemoto T, for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Coexisting mitral regurgitation impairs survival after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2015;100: 2270-2276.

Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. 2011;97(5 supl. 1): 1-67

Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: Abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(6): 1-48.

Tayyareci Y, Dworakowski R, Kogoj P et al. Impact of mitral geometry and global afterload on improvement of mitral regurgitation after trans-catheter aortic valve implantation. *Echo Res Pract* 2016;3:71-78

Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:565-571.

Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J et al. Transcatheter aortic valve replacement. Outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2068-2074.

Turina J, Hess O, Sepulcri F et al. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8:471-483.

Tzikas A, Piazza N, Van Dalen BM et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:43-49.

Van Geldorp MW, Van Gameren M, Kappetein AP et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:953-957

Watanabe N. Acute mitral regurgitation. *Heart* 2019;105:671-677.

Yamashita Y, Sonoda H, Ushijima T et al. Acute torrential mitral regurgitation during transcatheter aortic valve replacement: a case report. *Surg Case Rep* 2018;4: 35-39.

Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation* 2000;102:1400-1406.

Zahn R, Werner N, Gerckens U et al. Five-year follow-up after transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic stenosis. *Heart* 2017;103:1970-1976.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16: 777-802.

ANEXO 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein - SP

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Registro Brasileiro de implante de bioprótese aórtica por cateter

Pesquisador: Fábio Sândoli de Brito Júnior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05676012.4.1001.0071

Instituição Proponente: Hospital Israelita Albert Einstein-SP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 166.554

Data da Relatoria: 03/12/2012

Apresentação do Projeto:

Registro eletrônico multicêntrico, não-randomizado, pós-comercialização.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os resultados do procedimento assim como a evolução intra-hospitalar e tardia de pacientes submetidos ao Implante de Bioprótese Aórtica por Cateter.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: Não há riscos, pois trata-se de um Registro para coleta de dados.

Benefícios: Informações para o tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo foi aprovado pelo CEP Einstein em 10/11/2010. Uma emenda foi submetido na Plataforma Brasil para inserção de novos centros participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovada a inclusão de novos centros participantes.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado pelo colegiado o parecer do relator.

SAO PAULO, 09 de Dezembro de 2012

Assinador por:

**José Pinus
(Coordenador)**

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

ANEXO 2: Carta de aceitação do manuscrito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

11/07/2020

Enc: Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2019-0772.R3 - cpcunh...

De: Carlos Rochitte <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Enviado: terça-feira, 16 de junho de 2020 14:06:45

Para: Luciana De Cerjat Bernardes Pereira Da Cunha

Assunto: Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2019-0772.R3

Dear Dr. CUNHA:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "RELATIONSHIP BETWEEN MITRAL REGURGITATION AND TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION: A MULTI-INSTITUTIONAL FOLLOW-UP STUDY" in its current form for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the bottom of this letter.

Send the following forms below completed and signed to revista@cardiol.br and inform the Manuscript ID:

Transfer of Author's Copyright: <https://bit.ly/2KB8kSq>

Statement of Potential Conflict of Interest: <https://bit.ly/2rPnb54>

Author Contribution: <https://bit.ly/2rSKo5z>

Statement of Informed Consent and Statement of Human and Animal Rights: <https://bit.ly/2lOhH3X>

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,

Dr. Carlos Rochitte

Editor-in-Chief

rochitte@cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

ANEXO 3 – Lista dos centros participantes do Registro Brasileiro de Implante de Bioprótese por Cateter

Participating Centers of the Brazilian TAVI Registry:

1. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo - SP
2. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR
3. Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro – RJ
4. Instituto de Cardiologia, Porto Alegre - RS
5. Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo – SP
6. Instituto do Coração, São Paulo – SP
7. Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro – RJ
8. Pontifícia Universidade Católica, Porto Alegre – RS
9. Hospital S.O.S. Cardio, Florianópolis – SC
10. Hospital Oswaldo Cruz, São Paulo – SP
11. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo – SP
12. Hospital Pilar, Curitiba – PR
13. Hospital Sirio Libanês, São Paulo – SP
14. Hospital Santa Izabel, Salvador – BA
15. Hospital Barra D’Or, Rio de Janeiro – RJ
16. Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro – RJ
17. Hospital Regional do Sul de Minas, Varginha – MG
18. Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo – RS
19. Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre – RS
20. Clínica São Vicente, Rio de Janeiro – RJ
21. Hospital do Coração, São Paulo – SP
22. Hospital 9 de Julho, São Paulo - SP